

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平7-504673

第3部門第2区分

(43) 公表日 平成7年(1995)5月25日

(51) Int. Cl.*	識別記号	庁内整理番号	F I
C 0 7 D 403/14	2 0 7	7602-4C	
A 6 1 K 31/40	A B D	9454-4C	
	A D Y	9454-4C	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 27 頁)

(21) 出願番号	特願平5-516378
(86) (22) 出願日	平成5年(1993)3月19日
(85) 翻訳文提出日	平成6年(1994)9月20日
(86) 国際出願番号	P C T / G B 9 3 / 0 0 5 7 0
(87) 国際公開番号	W O 9 3 / 1 8 7 6 5
(87) 国際公開日	平成5年(1993)9月30日
(31) 優先権主張番号	9 2 0 6 0 5 6 - 5
(32) 優先日	1992年3月20日
(33) 優先権主張国	イギリス (G B)
(31) 優先権主張番号	9 2 0 6 8 0 9 - 7
(32) 優先日	1992年3月27日
(33) 優先権主張国	イギリス (G B)

(71) 出願人	ザ・ウエルカム・ファウンデーション・リミテッド イギリス国、エヌダブリュ1・2ビービー、ロンドン、ユーストン・ロード 160、ユニコーン・ハウス
(72) 発明者	スレイター、マーチン・ジョン イギリス国、ビーアール3・3ビーエス、ケント、ベッケンハム、ラングレイ・コート (番地なし)
(74) 代理人	弁理士 鈴江 武彦 (外3名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗ウイルス活性を有するインドール誘導体

(57) 【要約】

本発明は、幾つかのインドール誘導体、これらの塩、エステル及び生理学的に機能的な誘導体、これらの医学的治療における使用、及び特に少なくとも1種のウイルス性感染、例えばヘルペスウイルス、レトロウイルス、B型肝炎ウイルス、コクサッキーウイルス及びC型肝炎ウイルスの感染の治療若しくは予防のための医薬の製造にこれらを使用することに関する。

特表平7-504673 (2)

(I)

 R^1 は

-COR¹⁰、-COOR¹⁰であって、R¹⁰がC₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、C₁₋₆アルケニル若しくはHであるもの；
-OR¹⁰（但し、R¹⁰は先に定義した通りである。）；
-C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルケニル若しくはC₃₋₈シクロアルキルであって、アルキル、アルケニル若しくはシクロアルキル部分が、
ハロゲン、シアノ、ニトロ、アジド、-OR¹⁰、
-SR¹⁰、-SOR¹⁰、-SO₂R¹⁰、-NR¹¹
R¹²〔但し、R¹¹及びR¹²は同じでも異なっている〕

-H:

$-OR^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-SR^{10}$, $-SOR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-CO_2R^{10}$, ニトロ, シアノ, SCN , C_{1-6} アルキル (1以上の水素原子がハロゲン原子で任意に置換されているもの), C_{3-6} シクロアルキル, ヒドロキシ C_{1-6} アルキル, $CONH_2$, ハロゲン及びメチレンジオキシ (但し R^{10} , R^{11} 及び R^{12} は夫々先に定義したとおりである。)

に不飽和化されているもの]、 $-\text{T}-\overset{\text{Z}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-\text{W}$ (但し、
TがNH若しくはSであり、ZがNH、S若しくは

はOであり、WがNR¹¹R¹² (但し、R¹¹及びR¹²は夫々先に定義したとおりである。))、非芳香族複素環、-NH-非芳香族複素環及びアリアルであって、このような複素環及びアリアル基が、-OR¹⁰、-NR¹¹R¹²、-SR¹⁰、-SOR¹⁰、-SO₂R¹⁰、-CO₂R¹⁰、ニトロ、シアノ、SCN、C₁₋₆アルキル (但し、1以上の水素原子がハロゲン原子で任意に置換されたもの)、C₃₋₆シクロアルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、CONH₂、ハロゲン及びメチレンジオキシ (但し、R¹⁰、R¹¹及びR¹²は夫々先に定義したとおりである。)

から選択される1以上の置換基によって任意に置換されるもの

から選択される1以上の置換基で任意に置換されるもの;

-NR¹¹R¹² (但しR¹¹及びR¹²は夫々先に定義した通りである。);
-アリアルであって、-OR¹⁰、-NR¹¹R¹²、SR¹⁰、-SOR¹⁰、-SO₂R¹⁰、-CO₂R¹⁰、ニトロ、シアノ、SCN、C₁₋₆アルキル (但し、1以上の水素原子がハロゲン原子で任意に置換されたもの)、C₃₋₆シクロアルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、CONH₂、ハロゲン及びメチレンジオキシ (但し、R¹⁰、R¹¹及びR¹²は夫々先に定義した通りである。)

10、-SOR¹⁰、-SO₂R¹⁰ (但し、R¹⁰、R¹¹及びR¹²は先に定義した通りである。)

-シアノ、ニトロ、ハロゲン、メチレンジオキシ、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-SOR¹⁰、-NHSO₂R¹⁰、-SO₂R¹⁰、-SO₂NR¹¹R¹²、-CO₂R¹⁰、OCOR¹⁰、CONR¹¹R¹²及び-NR¹¹R¹² (但し、R¹⁰、R¹¹及びR¹²は先に定義した通りである。);

R¹³及びR¹⁴は一緒になってカルボニル基(>O)を形成するか、又はR¹³はXであり、R¹⁴はYであり、X及びYは両方ともHであるか、X及びYの1つがHであり、他方が-OR¹⁰若しくは-SR¹⁰ (但し、R¹⁰は先に定義した通りである。)である。

2. 請求の範囲第1項に記載の使用であって、該ウイルス性感染が、ヘルペスウイルス、レトロウイルス、肝炎ウイルス、コクサッキーウイルス及びC型肝炎ウイルス感染から選択される使用。

3. 請求の範囲第2項に記載の使用であって、該ヘルペスウイルス感染が、HSV1、HSV2、VZV、CMV、EBV及びHHV6から選択される使用。

4. 請求の範囲第3項に記載の使用であって、該ヘルペスウイルス感染がCMVである使用。

5. 請求の範囲第1項から第4項の何れか1項に記載の使用であって、式(1)の化合物が、

3,4-ビス(7-メチル-1H-インドール-3-イル)

る。)から選択された1以上の置換基で任意に置換されているもの;

R⁴及びR⁵は同じでも異なってもよく、夫々独立に以下のものから選択される。

H;

-C₁₋₆アルキル若しくはC₃₋₇シクロアルキル [但し、該アルキル部分は、-OR¹⁰、-NR¹¹R¹² (R¹⁰、R¹¹又はR¹²は先に定義したとおりである。)、ハロゲン及びアリアルから選択される1以上の置換基で任意に置換されうる。];

-アリアルであって、OH、-OR¹⁰、-NR¹¹R¹²、SR¹⁰、SOR¹⁰、-SO₂R¹⁰、-CO₂R¹⁰、ニトロ、シアノ、SCN、C₁₋₆アルキル (但し、1以上の水素原子が、ハロゲン原子によって任意に置換されているもの)、C₃₋₆シクロアルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、CONH₂、ハロゲン及びメチレンジオキシ (但し、R¹⁰、R¹¹及びR¹²は夫々先に定義したとおりである。)から選択される1以上の置換基で任意に置換されているもの;

R⁶及びR⁷は同じでも異なってもよく、夫々以下のものから選択される1以上の環の置換基を表す。

H;

-C₁₋₆アルキルであって、ハロゲンから独立に選択される1以上の置換基によって任意に置換されたもの、-NR¹¹R¹²、シアノ、-OR¹⁰、アジド、-SR

2, 5-ジヒドロ-1H-ピロロ-2, 5-ジオン;

3, 4-ビス(4-フルオロ-1H-インドール-3-イル) 2, 5-ジヒドロ-1H-ピロロ-2, 5-ジオン;

3, 4-ビス(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル) 2, 5-ジヒドロ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピロロ-2, 5-ジオン;

3, 4-ビス(1H-インドール-3-イル)-2, 5-ジヒドロ-1-(ベンジルオキシメチル)-1H-ピロロ-2, 5-ジオン;

3, 4-ビス(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2, 5-ジヒドロ-1-メチル-1H-ピロロ-2, 5-ジオン;

3, 4-ビス(1H-インドール-3-イル)-2, 5-ジヒドロ-1-(4-ジメチルアミノフェニルメチル)-1H-ピロロ-2, 5-ジオン;

3, 4-ビス(1H-インドール-3-イル)-2, 5-ジヒドロ-1-(2-ピリジルメチル)-1H-ピロロ-2, 5-ジオン;

シス-3, 4-ビス(2-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(フェニルメチル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロロ-2, 5-ジオン;

3-(1-シクロヘキシルメチル-1H-インドール-3-イル)-4-(1H-インドール-3-イル)-2, 5-ジヒドロ-1-メチル-1H-ピロロ-2, 5-ジオン;

3-(1-(3-アセトキシプロピル)-1H-インドール-3-イル)-4-(1H-インドール-3-イル)-2,

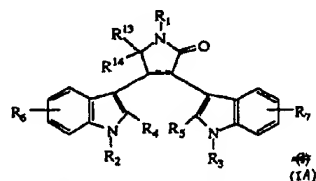
5-ジヒドロ-1-メチル-1H-ピロロ-2, 5-ジオン;

3-(1-(3-メトキシプロピル)-1H-インドール-3-イル)-4-(1H-インドール-3-イル)-2, 5-ジヒドロ-1-メチル-1H-ピロロ-2, 5-ジオン;

3-(1-(3-フェノキシフェニルメチル)-1H-インドール-3-イル)-4-(1H-インドール-3-イル)-2, 5-ジヒドロ-1-メチル-1H-ピロロ-2, 5-ジオン;

又はこれらの塩、エステル若しくは生理学的に機能的な誘導体又は任意のこれらの溶解体と化合物から選択されるものである使用。

6. 式 (IA) の化合物、



但し、点線は、任意の結合を表し、

R¹は

-H;

-COR¹⁰、-COOR¹⁰であって、R¹⁰がC₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、アリール、アリール

-OR¹⁰、-NR¹¹R¹²、-SR¹⁰、-SOR¹⁰、-SO₂R¹⁰、-CO₂R¹⁰、ニトロ、シアノ、SCN、C₁₋₆アルキル (1以上の酸素原子がハロゲン原子で任意に置換されているもの)、C₃₋₆シクロアルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、CONH₂、ハロゲン及びメチレンジオキシ (但しR¹⁰、R¹¹及びR¹²は夫々先に定義したとおりである。)

から選択される1以上の置換基によって任意に置換されるもの

から選択される1以上の置換基で任意に置換されうもの;

-NR¹¹R¹² (但しR¹¹及びR¹²は先に定義した通りである。);

-アリールであって、-OR¹⁰、-NR¹¹R¹²、-SR¹⁰、-SOR¹⁰、-SO₂R¹⁰、-CO₂R¹⁰、ニトロ、シアノ、SCN、C₁₋₆アルキル (但し、1以上の酸素原子がハロゲン原子で任意に置換えられる)、C₃₋₆シクロアルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、CONH₂、ハロゲン、及びメチレンジオキシ (但し、R¹⁰、R¹¹及びR¹²は夫々先に定義した通りである。) から選択された1以上の置換基で任意に置換されているもの;

-3から6の炭素原子を含有する環状基であって、前記原子の1から3がO、S及びNから独立に選択さ

アルキル、C₁₋₆アルケニル若しくはHであるもの;
-OR¹⁰ (但し、R¹⁰は先に定義した通りである。);
-C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルケニル若しくはC₃₋₈シクロアルキルであって、アルキル、アルケニル若しくはシクロアルキル部分が、

ハロゲン、シアノ、ニトロ、アジド、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-SOR¹⁰、-SO₂R¹⁰、-NR¹¹R¹² (但し、R¹¹及びR¹²は夫々先に定義した通りである。)、C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、テトラヒドロナフチル若しくはインダニルを表すか、又は-R¹¹R¹²は、これらが結合しているN原子と一緒に3-、4-、5-若しくは6-員複素環リングを形成するものであって、1から3の炭素原子がO、N及びSから独立に選択されるヘテロ原子で置き換えうるものであり、該リングが可能であれば部分的若しくは完全に不飽和化されて

いているもの]、-T-C-W (但し、TがNH若しくはSであり、ZがNH、S若しくはOであり、WがNR¹¹R¹² (但し、R¹¹及びR¹²は夫々先に定義したとおりである。))、非芳香族複素環、-NH-非芳香族複素環及びアリール基であって、このような複素環及びアリール基が、

れるヘテロ原子で置換されうもの;

-3から6の炭素原子を含有する-NH-環状基であって、前記原子の1から3がO、S及びNから独立に選択されるヘテロ原子で置換されうものであり;

R²及びR³は同じでも、異なっているいてもよく、夫々独立に

-H;

-COR¹⁰、-COOR¹⁰であって、R¹⁰がC₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、C₁₋₆アルケニル若しくはHであるもの;
-OR¹⁰ (但し、R¹⁰は先に定義した通りである。);
-C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルケニル若しくはC₃₋₈シクロアルキルであって、アルキル、アルケニル若しくはシクロアルキル部分が、

ハロゲン、シアノ、ニトロ、アジド、C₃₋₈シクロアルキル、-OR¹⁰、-CO₂R¹⁰、-OCOR¹⁰、-SR¹⁰、-SOR¹⁰、-SO₂R¹⁰、-CO₂NR¹¹R¹²、-NR¹¹R¹² (但し、R¹¹及びR¹²は同じでも異なっているいてもよく、夫々H、-COR¹⁰ (R¹⁰は先に定義した通りである。))、C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、テトラヒドロナフチル若しくはインダニルを表すか、又は-R¹¹R¹²は、これらが結合しているN原子と一緒に3-、4

一、5-若しくは6-員複素環リングを形成するものであって、1から3の炭素原子はO、N及びSから独立に選択されるヘテロ原子で置き換えるもの（例えば、モルホリノ、ピペラジン）であり、飽和リングが可能であれば部分的若しくは完全に不飽和化されているもの）、 $-T-\overset{Z}{C}-W$ （但し、

TがNH若しくはSであり、ZがNH、S若しくはOであり、WがNR¹¹R¹²（但し、R¹¹及びR¹²は夫々先に定義したとおりである。））、非芳香族複素環、-NH-非芳香族複素環及びアリールであって、このような複素環及びアリール基が、-OR¹⁰、-NR¹¹R¹²、-SR¹⁰、-SOR¹⁰、-SO₂R¹⁰、-CO₂R¹⁰、ニトロ、シアノ、SCN、C₁₋₆アルキル（但し、1以上の水素原子がハロゲン原子で任意に置換されたもの）、C₃₋₆シクロアルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、CONH₂、ハロゲン及びメチレンジオキシ（但し、R¹⁰、R¹¹及びR¹²は夫々先に定義したとおりである。）

から選択される1以上の置換基によって任意に置換されるもの

から選択される1以上の置換基で任意に置換されるもの；

-NR¹¹R¹²（但しR¹¹及びR¹²は夫々先に定義した

定義したとおりである。）から選択される1以上の置換基で任意に置換されているもの；

R⁶及びR⁷は同じでも異なってもよく、夫々以下のものから選択される1以上の環の置換基を表す。

H；

-C₁₋₆アルキルであって、ハロゲンから独立に選択される1以上の置換基によって任意に置換されたもの、-NR¹¹R¹²、シアノ、-OR¹⁰、アジド、-SR¹⁰、-SOR¹⁰、-SO₂R¹⁰（但し、R¹⁰、R¹¹及びR¹²は先に定義した通りである。）

-シアノ、ニトロ、ハロゲン、メチレンジオキシ、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-SOR¹⁰、-SO₂R¹⁰、-SO₂NR¹¹R¹²、-CO₂R¹⁰、OCOR¹⁰、CONR¹¹R¹²及び-NR¹¹R¹²（但し、R¹⁰、R¹¹及びR¹²は先に定義した通りである。）；

R¹³及びR¹⁴は一緒になってカルボニル基(>=O)を形成するか、又はR¹³はXであり、R¹⁴はYであり、X及びYは両方ともHであるか、X及びYの1つがHであり、他方が-OR¹⁰若しくは-SR¹⁰（但し、R¹⁰は先に定義した通りである。）である；

又は、これらの塩、エステル若しくは生化学的に機能的な誘導体、又は任意のこれらの溶媒和化合物であって、シス-3,4-ビス-(1H-インドール-3-イル)-2,5-ピロリジンジオン及びトランス-3,4-ビス-(1H-インドール-3-イル)-2,5-ピロリジンジオンを除いた化合

物である。）；

-アリールであって、-OR¹⁰、-NR¹¹R¹²、SR¹⁰、-SOR¹⁰、-SO₂R¹⁰、-CO₂R¹⁰、ニトロ、シアノ、SCN、C₁₋₆アルキル（但し、1以上の水素原子がハロゲン原子で任意に置換されたもの）、C₃₋₆シクロアルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、CONH₂、ハロゲン及びメチレンジオキシ（但し、R¹⁰、R¹¹及びR¹²は夫々先に定義した通りである。）から選択された1以上の置換基で任意に置換されているもの；

R⁴及びR⁵は同じでも異なってもよく、夫々独立に以下のものから選択される。

H；

-C₁₋₆アルキル若しくはC₃₋₇シクロアルキル〔但し、該アルキル部分は、-OR¹⁰、-NR¹¹R¹²（R¹⁰、R¹¹又はR¹²は先に定義したとおりである。））、ハロゲン及びアリールから選択される1以上の置換基で任意に置換される。〕；

-アリールであって、OH、-OR¹⁰、-NR¹¹R¹²、SR¹⁰、SOR¹⁰、-SO₂R¹⁰、-CO₂R¹⁰、ニトロ、シアノ、SCN、C₁₋₆アルキル（但し、1以上の水素原子が、ハロゲン原子によって任意に置換されているもの）、C₃₋₆シクロアルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、CONH₂、ハロゲン及びメチレンジオキシ（但し、R¹⁰、R¹¹及びR¹²は夫々先に

物。

7. 請求の範囲第6項に記載の式(1A)の化合物であって、点線が任意の結合を表し、R¹³がXであり、R¹⁴がYであり、X及びYの一方がHであり、他方が-OR¹⁰（OHを除く）若しくは-SR¹⁰（但しR¹⁰）である化合物。

8. 請求の範囲第6項に記載の式(1A)の化合物であって、点線が結合を表し、

R¹がH又はC₁₋₈アルキルであって、

-OR¹⁰、-OCOR¹⁰（但し、R¹⁰）及び、C₁₋₆アルキル（これは、1以上の水素原子がハロゲン原子で置換されている。）及び-NR¹¹R¹²（但し、R¹¹及びR¹²は先に定義したとおりである。）から選択される1以上の置換基で任意に置換されたアリール

から選択される1以上の置換基で置換されたものを表し；R²及びR³はそれぞれ同じでも異なってもよく、夫々独立に、H及びC₁₋₈アルキルであって、

-OR¹⁰、（但し、R¹⁰は先に定義したとおりである。）、C₃₋₈シクロアルキル及びアリールであって、

C₁₋₆アルキル（これは、1以上の水素原子がハロゲン原子で置換されている。）及び-OR¹⁰（但し、R¹⁰は先に定義したとおりである。）から選択される1以上の置換基で任意に置換されたもの

から選択される1以上の置換基で任意に置換されたものであり、R⁴及びR⁵は同じでも異なってもよく、夫々H、C₁₋₆アルキルから独立に選択されるものであり、R⁶及び

R^7 は同じでも異なってもよく、夫々H、 C_{1-6} アルキル、 $-OR^{10}$ (但し R^{10} は先に定義したとおりである。)及びハロゲンから選択される1以上の環の置換基であり、 R^{13} 及び R^{14} は一緒になってカルボニル基を形成する式(I A)の化合物、又はこれらの塩、エステル若しくは生理学的に許容しうる誘導体、又は任意のこれらの溶媒和化合物であるが、3,4-ビス(1H-インドール-3-イル)-1-(フェニルメチル)-1H-ピロロ-2,5-ジオンを除く化合物。

9. 請求の範囲第8項に記載の化合物であって、

3,4-ビス(7-メチル-1H-インドール-3-イル)2,5-ジヒドロ-1H-ピロロ-2,5-ジオン;

3,4-ビス(4-フルオロ-1H-インドール-3-イル)2,5-ジヒドロ-1H-ピロロ-2,5-ジオン;

3,4-ビス(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)2,5-ジヒドロ-1-(3-トリフルオロメチルフェニルメチル)-1H-ピロロ-2,5-ジオン;

3,4-ビス(1H-インドール-3-イル)-2,5-ジヒドロ-1-(ベンジルオキシメチル)-1H-ピロロ-2,5-ジオン;

3,4-ビス(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2,5-ジヒドロ-1-メチル-1H-ピロロ-2,5-ジオン;

3,4-ビス(1H-インドール-3-イル)-2,5-ジヒドロ-1-(4-ジメチルアミノフェニルメチル)-

1H-ピロロ-2,5-ジオン;

3,4-ビス(1H-インドール-3-イル)-2,5-ジヒドロ-1-(2-ピリジルメチル)-1H-ピロロ-2,5-ジオン;

シス-3,4-ビス(2-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(フェニルメチル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロロ-2,5-ジオン;

3-(1-シクロヘキシルメチル-1H-インドール-3-イル)-4-(1H-インドール-3-イル)-2,5-ジヒドロ-1-メチル-1H-ピロロ-2,5-ジオン;

3-(1-(3-アセトキシプロピル)-1H-インドール-3-イル)-4-(1H-インドール-3-イル)-2,5-ジヒドロ-1-メチル-1H-ピロロ-2,5-ジオン;

3-(1-(3-メトキシプロピル)-1H-インドール-3-イル)-4-(1H-インドール-3-イル)-2,5-ジヒドロ-1-メチル-1H-ピロロ-2,5-ジオン;

3-(1-(3-フェノキシフェニルメチル)-1H-インドール-3-イル)-4-(1H-インドール-3-イル)-2,5-ジヒドロ-1-メチル-1H-ピロロ-2,5-ジオン;

又はこれらの塩、エステル若しくは生理学的に機能的な誘導体又は任意のこれらの溶媒和化合物。

10. 請求の範囲第6項から第9項の何れか1項に記載の化合物を、これらに対して薬学的に許容しうる担体と共に含

有する薬学的製剤。

11. 単位投与形態の請求の範囲第10項に記載の製剤。

12. 錠剤若しくはカプセルの形態の請求の範囲第11項に記載の製剤。

13. 治療における使用のための請求の範囲第6項から第9項の何れか1項に記載の化合物又は請求の範囲第10項から第12項の何れか1項に記載の化合物。

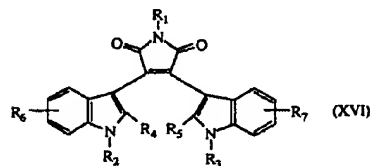
14. 請求の範囲第1項に記載の化合物であって、該化合物が、治療における使用のための3,4-ビス(1H-インドール-3-イル)-1-(フェニルメチル)-2,5-ピロリジンジオンであるもの。

15. 請求の範囲第1項に記載の化合物であって、該化合物が、治療における使用のためのシス-3,4-ビス(1H-インドール-3-イル)-2,5-ピロリジンジオンであるもの。

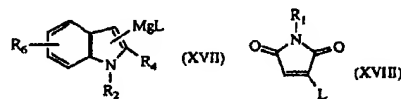
16. 感染された宿主におけるウイルス性感染の徴候若しくは影響の治療又は防止の方法であって、治療に効果的な非毒性量の請求の範囲第1項で請求した式(I)の化合物を前記宿主に投与することを具備した方法。

17. 請求の範囲第6項から第9項の何れか1項で定義された式(I A)の化合物を調製するための方法であって、

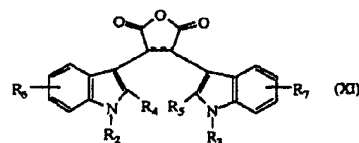
(A) 点線が結合を要せず、 R^{13} 及び R^{14} が一緒になってカルボニル基を形成する化合物を調製するためには、式(XVI)の化合物を還元する;



(B) 点線が二重結合を表さず、 R^{13} 及び R^{14} が一緒になってカルボニル基を形成する化合物を調製するためには、式(XVII)の化合物を式(XVIII)の化合物と反応する;

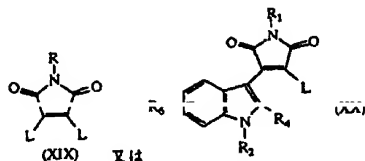


(C) R^{13} 及び R^{14} が一緒になってカルボニル基を形成する化合物を調製するためには、式(XI)の化合物を、式 R^1NH_2 若しくは R^1NH_3X (但し X^1 は酸のアニオンを表す。)と反応する。



(D) 点線が二重結合を表し、 R^{13} 及び R^{14} が一緒になっ

てカルボニル基を形成する化合物を調製するためには、上記式 (XVII) の化合物を式 (XIX) 若しくは (XX) の化合物と反応する。



- (E) XがHであり、YがOHである化合物を調製するには、 R^{13} 及び R^{14} が一緒になってカルボニル基を形成する式 (I A) の化合物を還元し、必要な場合には式 (I A) の化合物をX及びYが両方ともHである式 (I A) の化合物を形成するように変換する。
- (F) XがHであり、Yが $-OR^{10}$ 若しくは $-SR^{10}$ である化合物を調製するためには、XがHであり、YがOH、 $-OR^{10'}$ 若しくは $SR^{10'}$ である式 (I A) の化合物を化合物 $R^{10}OH$ 若しくは $R^{10}SH$ で処理し、その後、若しくはこれと同時に、1以上の以下の任意の変換を行う。
- (i) 式 (I A) の化合物が形成された場合、これを、適切な試薬及び/又は適切な条件下で処理することによって R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 が別の値である式 (I A) の化合物に変換する；
- (ii) 任意に残っている保護基を除去する；

明 細 書

抗ウイルス活性を有するインドール誘導体

本発明は、幾つかのインドール誘導体、これらの塩、エステル及び生理学的に機能的な誘導体、医学的な治療におけるこれらの使用、並びに少なくとも一種のウイルス感染の治療若しくは予防のための医薬を製造するためにこれらを使用することに關する。

人の最も一般的なウイルス性疾患の原因は、DNAウイルス、即ちヘルペスグループのウイルスである。このグループには、単純性疱疹ウイルス (HSV)、水痘帯状疱疹ウイルス (VZV)、サイトメガロウイルス (CMV)、エプスタインバーウイルス (EBV) 及びヒトヘルペスウイルス6 (HHV6) が含まれる。HSV1及びHSV2は、人の最も一般的な病原菌の一部である。これらのウイルスのほとんどは、宿主の神経細胞に生存しうる。一度感染すると、個体は、再発性の臨床症状の危険な状態で、物理的及び精神的に悲惨な感染をする。

HSV感染は、しばしば皮膚、口及び/又は生殖器の広範囲な衰弱した病変で特徴づけられる。一次感染は、ウイルスに予め曝された個体で感染するよりも重篤となる傾向があるが、無症状でありうる。HSVによる眼の感染は、角膜炎又は白内障を引き起こし、これによって宿主の視力を危険にさらしうる。新生児、AIDS患者を含む免疫が破壊された患

(iii) 式 (I A) の化合物が形成された場合、これを、その薬学的に許容しうる誘導体に変換する。

(iv) 式 (I A) の薬学的に許容しうる誘導体が形成された場合、前記誘導体を式 (I A) の化合物、又はその他の他の誘導体に変換する；

ことを具備した方法。

者の感染又は中枢神経系への感染の浸透は、致命的であることがわかっている。

ウイルスの伝染は、宿主と受容者との間の直接の物理的接触に因っており、従ってHSV感染の蔓延は、特に効果的なワクチンがまだ利用できないので非常に重要な社会的問題であると考えられている。

水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) はヘルペスウイルスであり、水痘及び帯状疱疹の原因となる。水痘は、免疫を持たない宿主で起こる一次疾患であり、幼児では通常、発疹と熱に特徴づけられる種やかな疾患である。帯状疱疹 (Shingles or zoster) は、予め水痘-帯状疱疹ウイルスに感染した成人で起こる再発性の形態の疾患である。帯状疱疹の臨床症状は、神経痛及び分布が一側性及び皮膚節性である水泡性皮膚発疹によって特徴づけられる。炎症の広がりは、麻痺や痙攣を引き起こす。昏睡は、髄膜炎が置かれた場合に起こりうる。免疫不全の患者では、VZVは、重篤若しくは致命的でさえある疾患を起こしながら広まる。VZVは、移植の目的若しくは悪性新生物の治療のための免疫抑制剤を投与されている患者にとって重要な関心事であり、エイズ患者の免疫系の欠陥に起因する彼らの重篤な合併症となる。

他のヘルペスウイルスと同様に、CMVによる感染は、ウイルスと宿主を一生結合させ、一次感染に続いてウイルスが多年にわたって流出せられる。妊娠中の母体の感染による先天的な感染は、死亡若しくは多くの疾患 (小頭症、肝脾腫大症、黄痘、知能発達遅れ)、失明となるような角膜炎、又

はそれほど重篤な形態でない場合でも成長不全、及び胸部及び耳の感染に罹患しやすくなるというような臨床的影響を与える。例えば、悪性腫瘍、移植後の免疫抑制剤での治療又は人免疫不全ウイルスによる感染の結果として、免疫破壊された患者のCMV感染は、網膜炎、肺炎、消化器疾患、及び神経系疾患を与える。エイズ患者のCMV感染は、成人の50～80%の比率で、潜伏した形態で存在し、免疫が破壊された患者で再活性化され得るので、本質的な疾患は無患となる。

エプスタインバーウイルス (EBV) は、感染性の単核細胞症及び嚢毛性白斑症 (hairy leukoplakia) を起こし、鼻咽頭癌、免疫芽球形リンパ腫、バーキットリンパ腫のような人癌の原因菌であるとも示唆されている。

B型肝炎ウイルス (HBV) は、ヒトに感染するウイルスを含有する小DNAである。これは、ヘパドナウイルス (hepadnaviruses) として知られる密接に関連したウイルスのクラスの一員であり、この夫々の一員は、哺乳類若しくはウッドチャック及びアヒルのような鳥類の宿主に選択的に感染する。

B型肝炎ウイルス (HBV) は、主に世界的に重要なウイルス性病原体である。このウイルスは、一次肝細胞性癌に原因論的に関連しており、世界の肝癌の80%の原因となっていると考えられている。合衆国においては、毎年1万人以上の人々が、HBVに関連した病気で入院しており、平均250人が急性性の疾患で死亡している。合衆国には現在、500、

000～1,000,000の感染性保因者がいると評価されている集団が含まれている。慢性活動性肝炎には、25%以上の保因者が発見されており、しばしば硬変へ進行する。HBV感染の臨床的影響は、頭痛から発熱、倦怠感、悪心、嘔吐、食欲不振及び腹痛にまで渡る。ウイルスの複製は、通常免疫応答 (人では回復の過程が数週間から数カ月続く) によって制御されているが、感染がよりひどくなれば先に観察したように本質的な慢性肝炎疾患になる。

特に重要とされているウイルスの一群には、RNAウイルスがある。これらは、レトロウイルスである。レトロウイルスは、RNAウイルスのサブグループを形成し、これらが複製するためには、まずDNAにこれらのゲノムのRNAを「逆転写」しなければならない (「転写」は通常DNAからRNAを合成することを意味する)。DNAの形成において、一度ウイルス性ゲノムがホスト細胞細胞ゲノムに取り込まれると、複製の目的でホスト細胞の転写/翻訳機が利用される。一度取り込まれると、ウイルスのDNAは、ホストDNAから視覚的に区別できず、この状態で、ウイルスは細胞が生きている間生存し続ける。

レトロウイルスの一種であるヒト免疫不全ウイルス (HIV) は、後天性免疫不全症候群 (AIDS)、若しくはしばしばAIDSよりも先に起こる症候群にかかっているヒトから再現可能に単離されている。AIDSは、致命的な日和見感染にかかりやすくなる免疫抑制症又は免疫破壊症である。特徴としては、AIDSはT-細胞、特にOKT⁴表面マ-

ーカーに関連したヘルパーインデューサーサブセットの進行性枯竭に関連している。HIVは、細胞変性であり、もっぱらOKT⁴マーカーに関連した細胞に感染し、破壊するよう思われており、HIVがAIDSの原因となる病原体であることが一般に認められている。

ますます重要となる国際的な健康問題の原因菌として認識されている他のRNAウイルスは、非A型、非B型肝炎である。慢性の輸血後の非A、非B型肝炎のケースの少なくとも80%が、C型肝炎として現在同定されているウイルスに因っていることが示されている。急性C型肝炎感染の場合の約半分は、数カ月間に自発的に消散されるが、残りは慢性になり、このような場合の全てとは限らないが、多くの場合、慢性の活性な肝炎は、硬変及び肝細胞癌になる可能性がある。C型肝炎ウイルスのゲノムの構造が最近解明され、このウイルスは、フィラビウイルスと同様の一本鎖RNAウイルスとして特徴づけられている。

コクサッキーウイルスはエンテロウイルス属に属する。これらは、二十面体のヌクレオカプシドを含む一本鎖RNAゲノムを有する。コクサッキーウイルス感染は、ますます成人及び子どもの一次心筋性疾患原因として認識されている。コクサッキー感染はまた、髄膜炎、胸膜炎、水泡性口膜炎、手足口病、呼吸器疾患、眼疾患、糖尿病及びウイルス感染後の疲労症候群に関連している。後者の場合、ウイルスのRNAは、筋内及びメノサイト (menocytes) に検出される。

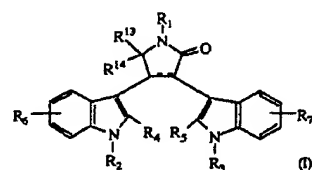
欧州特許明細書0328000には、幾つかのインドール

カルバゾール誘導体が開示され、これらの化合物が、血栓、動脈硬化及び高血圧のような心臓及び血管の障害、炎症過程、アレルギー、癌及び幾つかの中樞神経系に対する変性性の障害の治療に使用しうることが示されている。同様の性質が示唆されているマレイミド誘導体が欧州特許明細書0391060に開示されている。

米国特許5,043,335には、幾つかのインドールカルバゾール及び血栓、動脈硬化及び高血圧のような心臓及び血管の障害を治療する方法にこれらを使用することが開示されている。

我々は今回、幾つかのインドール誘導体を同定し、該誘導体が、ウイルス感染、特にレトロウイルス、ヘルペスウイルス、肝炎ウイルスの感染の治療若しくは予防における使用に適していることを予期せず発見した。

本発明は、少なくとも一種のウイルス性感染の治療若しくは予防のための医薬品の製造に、式(I)の化合物、又はこれらの塩、エステル若しくは生理学的に機能的な誘導体、又は任意のこれらの溶媒和化合物を使用することにある。



但し、

R¹は

- H;
- COR¹⁰、-COOR¹⁰であって、R¹⁰がC₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、アリール（例えばフェニル）、アリールアルキル（例えばベンジル）、C₁₋₆アルケニル若しくはHであるもの；
- OR¹⁰（但し、R¹⁰は先に定義した通りである。）；
- C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルケニル若しくはC₃₋₈シクロアルキルであって、アルキル、アルケニル若しくはシクロアルキル部分が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アジド、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-SOR¹⁰、-SO₂R¹⁰、-NR¹¹R¹²〔但し、R¹¹及びR¹²は同じでも異なってもよく、夫々H、-COR¹⁰（R¹⁰は先に定義した通りである。））、C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、テトラヒドロナフチル若しくはインダニルを表すか、又は-R¹¹R¹²は、これらが結合しているN原子と一緒に3-、4-、5-若しくは6-員複素環リング（例えばピペリジン、ピロリジン）を形成するものであって、1から3の炭素原子はO、N及びSから独立に選択されるヘテロ原子で置き換えうるもの（例えば、モルホリノ、ピペラジン）であり、該リングが可能であれば部分的若しくは完全に不飽和化されているもの。〕、

キシC₁₋₆アルキル、CONH₂、ハロゲン及びメチレンジオキシ（但し、R¹⁰、R¹¹及びR¹²は夫々先に定義した通りである。）から選択された1以上の置換基で任意に置換されているもの；

- 3から6の炭素原子を含有する環状基であって、前記原子の1から3がO、S及びNから独立に選択されるヘテロ原子で置換されうるもの（例えば、チアゾール、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、オキサゾール、ピペリジン）；
- 3から6の炭素原子を含有する-NH-環状基であって、前記原子の1から3がO、S及びNから独立に選択されるヘテロ原子で置換されうるもの（例えばチアゾール、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、オキサゾール、ピペリジン）であり；

R²及びR³は同じでも、異なってもよく、夫々独立に

- H；
- COR¹⁰、-COOR¹⁰であって、R¹⁰がC₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、アリール（例えばフェニル）、アリールアルキル（例えばベンジル）、C₁₋₆アルケニル若しくはHであるもの；
- OR¹⁰（但し、R¹⁰は先に定義した通りである。）；
- C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルケニル若しくはC₃₋₈シクロアルキルであって、アルキル、アルケニル若しくはシクロアルキル部分が、

$\text{---}\overset{\text{Z}}{\text{C}}\text{---}\text{W}$ （但し、TがNH若しくはSであり、

ZがNH、S若しくはOであり、WがNR¹¹R¹²（但し、R¹¹及びR¹²は夫々先に定義したとおりである。））、非芳香族複素環、-NH-非芳香族複素環及びアリール基であって、

このような複素環及びアリール基が、-OR¹⁰、-NR¹¹R¹²、-SR¹⁰、-SOR¹⁰、-SO₂R¹⁰、-CO₂R¹⁰、ニトロ、シアノ、SCN、C₁₋₆アルキル（1以上の水素原子がハロゲン原子で任意に置換されているもの（例えばトリフルオロメチル））、C₃₋₆シクロアルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、CONH₂、ハロゲン及びメチレンジオキシ（但しR¹⁰、R¹¹及びR¹²は夫々先に定義したとおりである。）

から選択される1以上の置換基によって任意に置換されるもの

から選択される1以上の置換基で任意に置換されうるもの；

- NR¹¹R¹²（但しR¹¹及びR¹²は先に定義した通りである。）；
- アリール（例えばフェニル）であって、OR¹⁰、-NR¹¹R¹²、-SR¹⁰、-SOR¹⁰、-SO₂R¹⁰、-CO₂R¹⁰、ニトロ、シアノ、SCN、C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロ

ハロゲン、シアノ、ニトロ、アジド、C₃₋₈シクロアルキル、-OR¹⁰、-CO₂R¹⁰、-OCOR¹⁰、-SR¹⁰、-SOR¹⁰、-SO₂R¹⁰、-CO₂NR¹¹R¹²、-NR¹¹R¹²〔但し、R¹¹及びR¹²は同じでも異なってもよく、夫々H、-COR¹⁰（R¹⁰は先に定義した通りである。））、C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、テトラヒドロナフチル若しくはインダニルを表すか、又は-R¹¹R¹²は、これらが結合しているN原子と一緒に3-、4-、5-若しくは6-員複素環リング（例えばピペリジン、ピロリジン）を形成するものであって、1から3の炭素原子はO、N及びSから独立に選択されるヘテロ原子で置き換えうるもの（例えば、モルホリノ、ピペラジン）であり、該リングが可能であれば部分的若しくは完全に不飽和化されて

いるもの。〕、 $\text{---}\overset{\text{Z}}{\text{C}}\text{---}\text{W}$ （但し、TがNH、若しくはSであり、ZがNH、S若しくはOであり、WがNR¹¹R¹²（但し、R¹¹及びR¹²は夫々先に定義したとおりである。））、非芳香族複素環、-NH-非芳香族複素環及びアリール基であって、

このような複素環及びアリール基が、-OR¹⁰、-NR¹¹R¹²、-SR¹⁰、-SOR¹⁰、-SO₂R¹⁰、-CO₂R¹⁰、ニトロ、シアノ、SCN、C₁₋₆アルキル〔但し、1以上の水

素原子がハロゲン原子で任意に置換されたもの（例えばトリフルオロメチル）。）、 C_{3-6} シクロアルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 $CONH_2$ 、ハロゲン及びメチレンジオキシ（但し、 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} は夫々先に定義したとおりである。）

から選択される1以上の置換基によって任意に置換されたもの；

から選択される1以上の置換基で任意に置換されるもの；

— $NR^{11}R^{12}$ （但し R^{11} 及び R^{12} は夫々先に定義した通りである。）；

—アリアル（例えばフェニル）であって、— OR^{10} 、— $NR^{11}R^{12}$ 、— SR^{10} 、— SOR^{10} 、— SO_2R^{10} 、— CO_2R^{10} 、ニトロ、シアノ、SCN、 C_{1-6} アルキル（但し、1以上の水素原子がハロゲン原子で任意に置換されたもの（例えばトリフルオロメチル）。）、 C_{3-6} シクロアルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 $CONH_2$ 、ハロゲン及びメチレンジオキシ（但し、 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} は夫々先に定義した通りである。）から選択された1以上の置換基で置換されているもの；

R^4 及び R^5 は同じでも異なってもよく、夫々独立に以下のものから選択される。

H；

OR^{10} 、— SR^{10} 、— SOR^{10} 、— SO_2R^{10} 、— $NHSO_2R^{10}$ 、— $SO_2NR^{11}R^{12}$ 、— CO_2R^{10} 、 $OCOR^{10}$ 、 $CONR^{11}R^{12}$ 及び— $NR^{11}R^{12}$ （但し、 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} は先に定義した通りである。）；

R^{13} 及び R^{14} は一緒になってカルボニル基($>O$)を形成するか、又は R^{13} はXであり、 R^{14} はYであり、X及びYは両方ともHであるか、X及びYの1つがHであり、他方が— OR^{10} 若しくは— SR^{10} （但し、 R^{10} は先に定義した通りである。）である。

このようなウイルス感染には、例えばHIVのようなレトロウイルス感染、先に述べたようなヘルペスウイルス感染、特にCMV、VZV、HSV1及びHSV2、又はHBV感染のようなものが含まれる。

本発明はまた、コクサッキーウイルス又はC型肝炎ウイルス感染の治療若しくは予防のための医薬品の製造のために式(1)の化合物を使用することも提供する。

ここで使用される基又は基の一部としての「アルキル」の用語は、直鎖若しくは分岐鎖アルキル基を意味する。このようなアルキル基は、好ましくは1から3の炭素原子を有する。ここで使用される基又は基の一部としてのアリアル語は、芳香族複素環（例えば、ピリジン、ピロロ、フリル、チエニル、ピラゾロ、イミダゾロ、チアゾロ、イソチアゾロ、オキサゾロ、トリアゾロ、テトラゾロ、オキサジアゾロ、チアジアゾロ、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンズイミダゾロ、

— C_{1-6} アルキル若しくは C_{3-7} シクロアルキル（但し、該アルキル部分は、— OR^{10} 、— $NR^{11}R^{12}$ （ R^{10} 、 R^{11} 又は R^{12} は先に定義したとおりである。）、ハロゲン及びアリアルから選択される1以上の置換基で任意に置換される。）；

—アリアルであって、— OH 、— OR^{10} 、— $NR^{11}R^{12}$ 、— SR^{10} 、 SOR^{10} 、— SO_2R^{10} 、— CO_2R^{10} 、ニトロ、シアノ、SCN、 C_{1-6} アルキル（但し、1以上の水素原子が、ハロゲン原子によって任意に置換されているもの（例えばトリフルオロメチル））、 C_{3-6} シクロアルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 $CONH_2$ 、ハロゲン及びメチレンジオキシ（但し、 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} は夫々先に定義したとおりである。）から選択される1以上の置換基で任意に置換されているもの；

R^6 及び R^7 は同じでも異なってもよく、夫々以下のものから選択される1以上の環の置換基を表す。

H；

— C_{1-6} アルキルであって、ハロゲンから独立に選択される1以上の置換基によって任意に置換されたもの（例えばトリフルオロメチル）、— $NR^{11}R^{12}$ 、シアノ、— OR^{10} 、アジド、— SR^{10} 、— SOR^{10} 、— SO_2R^{10} （但し、 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} は先に定義した通りである。）

—シアノ、ニトロ、ハロゲン、エチレンジオキシ、—

ベンゾトリアゾロ、キノリル、イソキノリル、及びインドリルを含む。非芳香族複素環の語は、ピロリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、ピペリジノ、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、ジオキサニル及びジチアニルのような基を含む。

上記式(1)の化合物並びにそれらの塩、エステル及び生理学的に機能的な誘導体及び任意のこれらの溶媒和化合物は、これ以後、本発明に従った化合物と呼ぶ。

本発明に従って治療若しくは防止されるレトロウイルス感染の例には、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、例えばHIV-1若しくはHIV-2感染、及びヒトT細胞リンパ球親和性ウイルス(Human T-cell Lymphotropic Virus)(HTLV)、例えばHTLV-I若しくはHTLV-II感染のようなヒトレトロウイルス感染が含まれる。本発明に従った化合物は、AIDS及びAIDS関連コンプレックス(ARC)、進行性リンパ腫(PGL)、カボジ肉腫、血小板減少性紫斑病のようなAIDS関連臨床症状、多重硬化症(multiple sclerosis)若しくは熱帯性不全対麻痺(tropical paraparesis)のようなAIDS関連神経症状、更には抗HIV抗体陽性及びHIV陽性症状であって無症候性患者の症状を含むものの治療に特に有効である。本発明に従って治療する他の臨床症状の例には、上述のHIV-1及び2、VZV、CMV、EBV、HHV6、HBV、コクサッキーウイルス及びC型肝炎ウイルス感染によって起こる臨床症状が含まれる。

本発明は更に、感染宿主、例えばヒトを含んだ動物におけるウイルス感染の症状若しくは影響の治療、予防又は防止のための方法であって、治療に効果的な非毒性量の本発明に従った化合物を前記宿主に投与することを具備した方法を提供する。本発明のこの側面の特別の態様に従えば、ウイルス性感染は、レトロウイルス、例えばHIV、HSV1及び2、VZV、CMV、EBV、HHV6を含むヘルペスウイルス、HBV、コクサッキーウイルス若しくはC型肝炎ウイルスの感染である。

本発明に従った特定の化合物は、新規であり、このような新規な化合物は、本発明の更なる側面となる。該式(I)の新規な化合物には、以下のものが含まれる。

- (i) 式(I)の化合物であって、点線が結合を表さないもの；又はこれらの塩、エステル若しくは生理学的に機能した誘導体又は任意のこれらの溶媒和化合物で以下の化合物を除くもの；
- (a) シス-3, 4-ビス-(1H-インドール-3-イル)-2, 5-ピロリジンジオン
- (b) トランス-3, 4-ビス-(1H-インドール-3-イル)-2, 5-ピロリジンジオン；
- (ii) R^{13} がXであり、 R^{14} がYであり、X及びYの一方がHで、他方が $-OR^{10}$ (OHは除く。)若しくは $-SR^{10}$ (但し、 R^{10} は先に定義したとおりである。)である式(I)の化合物；及び
- (iii) 式(I)の化合物であって、点線が結合を表し、

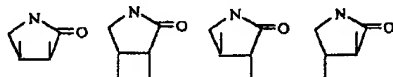
上の環の置換基であり、

R^{13} 及び R^{14} は、一緒になってカルボニル基を形成するもの；

又はこれらの塩、エステル若しくは生理学的に許容しうる誘導体又は任意のこれらの溶媒和化合物。但し、3, 4-ビス-1H-インドール-3-イル-1-(フェニルメチル)-1H-ピロロール-1, 5-ジオンは除かれる。

式(I)の新規化合物は、これ以後まとめて式(IA)の化合物と呼ぶ。

点線が結合を表さない場合、式(I)の化合物には、「シス」(この場合、インドリル基は結合の同じ側に位置する。)及び「トランス」(この場合、インドリル基は結合の反対側に位置する。)異性体の両方が存在しうることが理解されるであろう。また、ピロリジン環の不斉を考慮すると、該シス及びトランス異性体には、各々2つの形態即ち以下のものが存在しうることが理解できるであろう。



本発明は、該4種類の異性体及び2以上のこれらの任意の組合せを包含する。

好ましい式(IA)の化合物には以下のものが含まれる。

3, 4-ビス(7-メチル-1H-インドール-3-イル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロロ-2, 5-ジオン；

R^1 が、H又は C_{1-8} アルキルであって、

該 C_{1-8} アルキルが、 $-OR^{10}$ (但し R^{10} は先に定義した通りである。)及びアリールであって、 C_{1-6} アルキル(1以上の水素原子がハロゲン原子で置換されているもの。)及び $-NR^{11}R^{12}$ (但し、 R^{11} 及び R^{12} は先に定義したとおりである。)から選択される1以上の置換基で任意に置換されたもの

から選択されるものであり；

R^2 及び R^3 は同じでも異なってもよく、夫々独立にH、及び C_{1-8} アルキルであって、該 C_{1-8} アルキルが、

$-OR^{10}$ 、 $-OCOR^{10}$ (但し R^{10} は先に定義したとおりである。)、 C_{3-8} シクロアルキル及びアリールであって、ハロアルキル及び $-OR^{10}$ (R^{10} は先に定義したとおりである。)から選択される1以上の置換基で任意に置換されたもの

から選択されるものであり；

R^4 及び R^5 は、同じでも異なってもよく、夫々独立にH及び C_{1-6} アルキルから選択されるものであり；

R^6 及び R^7 は、同じでも異なってもよく、夫々、H、 C_{1-6} アルキル、 $-OR^{10}$ (R^{10} は先に定義したとおりである。)及びハロゲンから選択される1以

3, 4-ビス(4-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロロ-2, 5-ジオン；

3, 4-ビス(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-2, 5-ジヒドロ-1-(3-トリフルオロメチルフェニルメチル)-1H-ピロロ-2, 5-ジオン；

3, 4-ビス(1H-インドール-3-イル)-2, 5-ジヒドロ-1-(ベンジルオキシメチル)-1H-ピロロ-2, 5-ジオン；

3, 4-ビス(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2, 5-ジヒドロ-1-メチル-1H-ピロロ-2, 5-ジオン；

3, 4-ビス(1H-インドール-3-イル)-2, 5-ジヒドロ-1-(4-ジメチルアミノフェニルメチル)-1H-ピロロ-2, 5-ジオン；

3, 4-ビス(1H-インドール-3-イル)-2, 5-ジヒドロ-1-(2-ピリジルメチル)-1H-ピロロ-2, 5-ジオン；

シス-3, 4-ビス(2-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(フェニルメチル)-琥珀酸イミド；

3-(1-シクロヘキシルメチル-1H-インドール-3-イル)-4-(1H-インドール-3-イル)-2, 5-ジヒドロ-1-メチル-1H-ピロロ-2, 5-ジオン；

3-(1-(3-アセトキシプロピル)-1H-インドール-3-イル)-4-(1H-インドール-3-イル)-2, 5-ジヒドロ-1-メチル-1H-ピロロ-2, 5-ジ

ン；

3-(1-(3-メトキシプロピル)-1H-インドール-3-イル)-4-(1H-インドール-3-イル)-2, 5-ジヒドロ-1-メチル-1H-ピロロ-2, 5-ジオン；

3-(1-(3-フェノキシフェニルメチル)-1H-インドール-3-イル)-4-(1H-インドール-3-イル)-2, 5-ジヒドロ-1-メチル-1H-ピロロ-2, 5-ジオン；

又はこれらの塩、エステル若しくは生理学的に機能的な誘導体又は任意のこれらの溶媒和化合物。

本発明にはまた、医学的な治療、特に抗ウイルス剤として使用するための式(I A)の化合物が含まれる。

各々の上記の好ましい式(I A)の化合物は、HSV 1、HSV 2、CMV、VZV、EBV、HHV 6、HBV、HIV、C型肝炎ウイルス及びコクサッキーウイルスの感染から独立に選択される少なくとも1種のウイルス性感染の治療若しくは予防に特に効果的であることが理解されるであろう。

本発明はまた、治療、特にウイルス性感染、例えば上記のようなヘルペスウイルス感染、及び特にCMV、HSV 1及び2、及びVZV、例えばHIVのようなレトロウイルス感染、並びにHBVを含む肝炎感染の治療若しくは予防に使用するための3, 4-ビス-(1H-インドール-3-イル)-1-(フェニルメチル)-2, 5-ピロリジンジオン及びビス-3, 4-ビス(1H-インドール-3-イル)-2, 5-

フェニルであって、例えばハロゲン、 C_{1-4} アルキル、若しくは C_{1-4} アルコキシで任意に置換されたもの若しくはアミノから選択されるもの；アルキル若しくはアラルキルホルニル(例えば、メタンスルホニル)のようなスルホネートエステル；アミノ酸エステル(例えば、L-バリン若しくはL-イソロイシル)；及びモノ-、ジ-、若しくはトリ-ホスフェートエステルが含まれる。このようなエステルにおいて、特に断らない限り、存在する任意のアルキル部分は、有利には、1から18の炭素原子、特に1から6の炭素原子、更に特別には1から4の炭素原子を含有する。このようなエステルに存在する任意のシクロアルキル部分は、3から6の炭素原子を含有することが有利である。このようなエステルに存在する任意のアリアル部分はフェニル基を含有することが有利である。上記の任意の化合物に対する何れの関連物も、それらの生理学的に許容しうる塩に対する関連物を含む。

式(I)の化合物の生理学的に許容しうる塩及びその生理学的に許容しうる誘導体の例は、アルカリ金属(例えば、ナトリウム)、アルカリ土類(例えば、マグネシウム)、アンモニウム及び NX_4^+ (但し、Xは C_{1-4} アルキルである。)のような適切な塩基から誘導される塩を含有する。水素原子又はアミノ基の生理学的に許容しうる塩には、酢酸、乳酸、酒石酸、マレイン酸、イセチオン酸、ラクチオン酸及び琥珀酸のような有機カルボン酸；メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸及びp-トルエンスルホン酸のような有機スルホン酸；並びに塩酸、硫酸、リン酸及びス

-ピロリジンジオン；又はこれらの塩、エステル若しくは生理学的に機能的な誘導体若しくはこれらの溶媒和化合物を提供する。

上記のウイルス性感染及び関連症状の治療若しくは予防における式(I A)の化合物を含む式(I)の化合物の使用に加えて、酸化合物はまた、血栓症、アテローム硬化症及び高血圧のような心臓及び血管障害、炎症過程、アレルギー、癌及び中枢神経系に対する幾つかの毒性性の相乗の治療若しくは予防にも使用しうる。

ここで使用される「生理学的に機能的な誘導体」の語は、上記式(I)若しくは(I A)の化合物の生理学的に許容しうる塩、エステル、若しくはこのようなエステルの塩の何れか、又は患者に投与した場合に、(直接若しくは間接的に)このような化合物又は抗ウイルス的に活性な代謝物若しくはその残基を与える任意の他の化合物を意味する。例えば、OH基のHを、アシル若しくはアルキルのような、可能性として加水分解可能な基で置換することは、本発明の範囲内である。

本発明に従った好ましいエステルには、カルボン酸エステルであって、エステルグルーピングのカルボン酸の部分の非カルボニル部分が、直鎖若しくは分岐鎖のアルキル(例えば、メチル、 β -プロピル、 γ -ブチル、若しくは β -ブチル)シクロアルキル、アルコキシアルキル(例えば、メトキシメチル)、アラルキル(例えば、ベンジル)、アリアルオキシアルキル(例えば、フェノキシメチル)、アリアル(例えば、

ルファミン酸のような無機酸の塩が含まれる。ヒドロキシ基の化合物の生理学的に許容しうる塩には、 Na^+ 、 NH_4^+ 及び NX_4^+ (但し、Xは C_{1-4} アルキル基である。)のような適切なカチオンと組み合わせた前記化合物のアニオンが含まれる。

治療的な使用に対して、式(I)若しくは(I A)の化合物の塩は生理学的に許容しうるであろう。即ち、これらは、生理学的に許容しうる酸若しくは塩基から誘導される塩であるだろう。しかし、生理学的に許容し得ない酸若しくは塩基の塩も、例えば生理学的に許容しうる化合物の調製又は精製における使用が見出されうる。生理学的に許容されうる酸若しくは塩基から誘導されるか否かにかかわらず、全ての塩は、本発明の範囲内にある。

本発明に従った化合物は、単独で、又は前記感染若しくは症状を治療するための他の治療薬と組み合わせて使用されうる。本発明に従った組合せの治療には、少なくとも1種の式(I)若しくは(I A)の化合物又はこれらの生理学的に機能的な誘導体、及び少なくとも1種の他の薬学的に活性な成分の投与を包含する。該活性成分及び薬学的活性成分は、一緒に又は分けて投与してもよく、更に、分けて投与する場合は、投与は同時でも逐次的に何れの順序でも行われうる。活性成分及び薬学的な活性剤の量、及び投与の相対的タイミングが、所望の組合せの治療効果を達成するために選択される。好ましくは、組合せ治療には、式(I)若しくは(I A)又はこれらの生理学的に機能的な誘導体の1種の化合物及び以

下に示す薬剤の1種を投与することが含まれる。

このような更なる治療薬の例には、以下のようなHIV感染若しくは関連症状の治療に効果的な薬剤が含まれる。例えば3'-アジド-3'-デオキシチミジン(アジドブジン)、2', 3'-ジデオキシチミジン、2', 3'-ジデオキシアデノシン及び2', 3'-ジデオキシイノシンのような他の2', 3'-ジデオキシヌクレオシド、カルボビル、非環状ヌクレオシド(例えば、アサイクロビル)、2', 3'-ジデオキシロチミジン、N-tert-ブチル-デカヒドロ-2-[-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-[N-(2-キノリルカルボニル)-L-アスパラギニル]ブチル]-(2aS, 8aS)-イソキノリン-3(S)-カルボキサミド(RO 31-8959)のようなプロテアーゼ阻害剤、シス-1-(2-ヒドロキシメチル)-1, 3-オキサチオラン-5-イル)シトシン若しくはシス-1-(2-(ヒドロキシメチル)-1, 3-オキサチオラン-5-イル)-5-フルオロシトシンのようなオキサチオランヌクレオシド類似体、3'-デオキシ-3'-フルオロチミジン、2', 3'-ジデオキシ-5-エチル-3'-フルオロウリジン、5-クロロ-2', 3'-ジデオキシ-3'-フルオロウリジン、リバビリン、9-[4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ブト-1-イル]グアニン(H2G); 7-クロロ-5-(2-ピリル)-3H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2(H)-オン(RO 5-3335)若しくは7-クロロ-1, 3-ジヒドロ-5-(1H-ピロロ-

2-イル)-3H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-アミン(RO 24-7429)のようなTAT阻害剤、 α -インターフェロンのようなインターフェロン、プロベネサド(probenecid)のような腎排泄阻害剤、ジビリダモールのようなヌクレオシド転写阻害剤; ペントキシフィリン、N-アセチルシステイン、プロシステイン、 α -トリコサンチン、ホスホノホーミックアシッド、並びにインターロイキンIIのような免疫調節剤、調節性マクロファージコロニー刺激因子、エリスロポエチン、可溶性CD4及びこれらの遺伝学的に作製された(engineered)誘導体がある。HBV感染の治療に効果的なこのような更なる治療薬の例には、カルボビル、シス-1-(2-ヒドロキシメチル)-1, 3-オキサチオラン-5-イル)シトシン若しくはシス-1-(2-(ヒドロキシメチル)-1, 3-オキサチオラン-5-イル)-5-フルオロシトシンのようなオキサチオランヌクレオシド誘導体、2', 3'-ジデオキシ-5-エチル-3'-フルオロウリジン、5-クロロ-2', 3'-ジデオキシ-3'-フルオロウリジン、1-(β -D-アラビノフラノシル)-5-プロピニルウラシル、アサイクロビル及び α -インターフェロンのようなインターフェロンが含まれる。

より好ましくは、組合せ治療には、上記薬剤の1種と共にここで特に名前を挙げた式(I)若しくは(IA)の化合物の1種を投与することが含まれる。

本発明は更に、活性成分としてここでも参照された本発明に従った薬学的に許容しうる化合物を含有する薬学的製剤を

提供する。この薬学的製剤は、ヒト(「患者」)を含んだ哺乳類を治療するために、治療される臨床症状に適した任意の適切な経路で投与される。この適切な経路には、経口(経咽(buccal)及び舌下を含む)、肺動脈、直腸、鼻腔、局所(経咽、舌下及び経皮を含む)腫及び非経口(皮下、筋肉内、静脈内及び皮内を含む)が含まれる。好ましい経路は、患者の症状、体重、年齢及び性別、感染の性質及び選択された活性成分によって変化することが認識されるであろう。

先に示された各々の有用性及び特徴の治療に要求される本発明に従った化合物の量は、治療される症状のつらさ、患者の状態を含んだ多数のファクターに依存し、最終的には、付き添いの医師の判断に任されるだろう。

しかし、一般にはこれらの各々の有用性及び特徴に対して、適切で効果的な投与量は、1日につき、患者の1kg体重当たり0.5から120mg、好ましくは1日につき、1kg体重当たり1から90mg、最も好ましくは1日につき、1kg体重当たり2から60mgの範囲にある。最適な投与量は、1日につき、1kg体重当たり約30mgである。特に示さない限り、活性成分の重量は全て、本発明に従った化合物の親化合物として計算した。本発明に従った化合物の塩、エステル若しくは生理学的に機能的な誘導体又は任意のこれらの溶媒和化合物の場合には、数値は比例して増加する。所望の投与量は、1日に渡って、2、3、4、5、6若しくはそれ以上の副投与量(sub-doses)として、適切な間隔で与えられることが好ましい。これらの副投与量は、単位投与形態で

あって、単位投与量形態当たり例えば1から1500mg、好ましくは5から1000mg、最も好ましくは10から700mgの活性成分を含有するものとして投与されうる。さもなければ、患者の症状が要求する場合には、投与量は連続的な点滴として投与されうる。

観念的には、活性成分は、約0.25から約100 μ M、好ましくは0.5から70 μ M、最も好ましくは約1から約50 μ Mの活性成分のピーク血漿濃度を達成するように投与されるべきである。これは、例えば活性成分の0.1から5%w/v溶液(場合によっては食塩水溶液)の静脈注射によって、又は約0.5から約100mg/kg活性成分を含有する例えば、錠剤、カプセル、若しくはシロップを経口的に投与することによって達成されうる。所望の血液レベルは、約0.01から5mg/kg/時間となるように連続的な点滴によって、又は約0.4から約15mg/kgの活性成分を含有する間欠的な点滴によって維持されうる。

活性成分は単独で投与されうるが、薬学的製剤としてこれを存在させることが好ましい。本発明の製剤は、少なくとも1種の先に定義した活性成分を、1以上のこれらの許容しうる担体、及び任意に1以上の他の治療薬と共に含有する。各々の担体は、製剤の他の成分と適合しており、患者に有毒でないという意味において「許容し得」なければならない。

本発明の製剤には、前述の任意の経路による投与に対して適切なものが含まれる。これは、適切には単位投与形態で与えられ、薬学分野で周知の方法で調製されうる。このよう

な方法には、活性成分を1以上の補助成分を構成する担体と混合するステップを含有する。一般に、錠剤は、活性成分を液体担体若しくは細かく砕いた固体担体、又はこの両方と均一且つ密に混合し、次いで必要であれば生成物に成型することによって調製される。

経口投与に適した本発明の錠剤は、予め決められた量の活性成分を含有するカプセル、カシエー (cachets) 若しくは錠剤のような独立した単位；錠剤若しくは錠剤；又は若しくは非水性の液体の溶液又は懸濁液；又は水中油形液体エマルジョン若しくは油中水形液体エマルジョンとして提供される。活性成分はまた、巨丸剤、錠剤、若しくはペーストとしても提供され得、またリボソーム中に含有される。

錠剤は、必要に応じて1以上の補助成分と共に圧縮若しくはモールドイングすることによって作製される。圧縮された錠剤は、粉末若しくは顆粒のような自由に流れる形態の活性成分を、必要に応じて結合剤（例えば、ポビドン、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、滑沢剤、不活性希釈剤、防腐剤、崩壊剤（例えば、ナトリウムスターチグリコレート、架橋型ポビドン、架橋型ナトリウムカルボキシメチルセルロース）、又は表面活性剤若しくは分散剤と混合し、適切な機械で圧縮することによって調製される。モールドされた錠剤は、不活性な液体希釈剤で湿らされた粉末状化合物の混合物を適切な機械でモールドイングすることによって作製される。錠剤は、任意にコートされるか、又は刻み目を付けられる。また、錠剤は、例えばヒドロキシプロピル

メチルセルロースを種々の比率で使用し、活性成分の放出をゆっくり若しくは制御するように製剤化し得、これによって所望の放出プロフィールを提供するか、又は液体に加えられたときに溶解若しくは起沸し得るようにする。錠剤は、必要に応じて胃以外の消化器部分で放出が行われるように腸溶性のコーティングを施される。

経口的な使用に適した錠剤には、胃の酸性度を中和するためにデザインされた緩衝剤も含有される。このような緩衝剤は、弱酸若しくは塩基の共役塩と混合された弱酸若しくは塩基のような種々の有機又は無機試薬から選択される。

カプセルは、ルーズな若しくは圧縮された粉末を、任意に1以上の添加剤と共に適切な充填機で充填することによって作製される。適切な添加剤の例には、ポビドンのような結合剤、錠剤用に対するのと同様な、ゼラチン、滑沢剤、不活性希釈剤及び崩壊剤が含まれる。カプセルはまた、活性成分の放出をゆっくり若しくは制御するためにベレット若しくは独立のサブユニットを含むように製剤化される。これは、薬剤と、押し出し補助剤（例えば微結晶性セルロース）と、ラクトースのような希釈剤の潤滑混合物を押し出し形成し、球面化することによって達成される。このように製造された長球体物 (spheroid) は、半透過膜（例えばエチルセルロース、Eudragit WE30D）でコートされ、持続性の放出特性を付与される。

食用フォーム (foam) 若しくはホイップ製剤は、理想的には50〜70%の食用油、特にコーン油、ビーナッツオイル

ル、ひまわり油、オリーブオイル及び大豆油を含む植物油；2〜10%の1以上の表面活性剤、特にレシチン、ポリオール、グリセリル脂肪酸エステル、ポリグリセリル脂肪酸エステル（例えばテトラオレイン酸デカグリセロール）、若しくはソルビタン脂肪酸エステル（例えばソルビタンモノステアレート）を含むポリオールポリマーエステル；1〜4%の吸入に適した噴射剤、特に圧縮ガス噴射剤、特に窒素、亜酸化窒素若しくは二酸化炭素、又はガス状炭化水素、特にプロパン、ブタン、イソブタン；0.5〜30%の、直径で10〜50ミクロンの範囲の粒子径の1以上の粘性緩和剤、特に粉末化糖若しくはコロイド状二酸化ケイ素；及び任意に0.5〜1%の1以上の適切な非毒性着色剤、香味剤若しくは甘味料を含有する。活性成分は、10〜46%、有利には30%の濃度でこのような製剤中に存在することが好ましい。上記の食用フォーム若しくはホイップ製剤は従来の方法、例えば、食用オイル、表面活性剤及び任意の他の可溶性成分を粘性改質剤に加えて混合し、該混合物を粉砕機にかけ、均一の分散物及び懸濁物を形成することによって調製される。活性成分は、一様に分散されるまで、粉砕機にかけられた混合物にブレンドされる。最後に、前記混合物を適切な分散容器に計量し、測定された量の噴射剤に該混合物を混合する。

経皮投与に適した組成物は、長時間に渡って患者の表皮に密に接触させるのに適した独立したパッチとして提供される。このようなパッチは、適切には、1) 任意に緩衝された水溶液中の活性成分、又は2) 粘着剤に分散された活性成分、

又は3) ポリマーに分散された活性成分を含有する。活性化合物の適切な濃度は、約1%から35%、好ましくは3%から15%である。1つの特別な可能性として、活性化合物は、Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986) に一般的に開示されているようなイオン導入力によってパッチから放出される。

本発明に従った局所投与のための薬学的製剤は、軟膏、クリーム、懸濁液、ローション、パウダー、溶液、ペースト、ゲル、スプレー、エアロゾル若しくはオイルとして製剤化される。他のものとしては、製剤は、活性成分及び任意に1以上の賦形剤若しくは希釈剤を含浸させた包帯若しくは粘着性の膏剤のような外科用医療材料を包含する。

眼若しくは他の外部組織、例えば口及び皮膚の感染に対しては、製剤は、例えば0.075から20% w/w、好ましくは0.2から15% w/w、最も好ましくは0.5から10% w/wの量の活性成分を含有する局所的な軟膏若しくはクリームとして塗布されることが好ましい。軟膏として製剤化された場合、活性成分は、パラフィン若しくは水に混和性の軟膏ベースと共に使用される。他の方法としては、活性成分は水中油形クリームベース若しくは油中水形ベースとしてクリーム中に製剤化される。

所望であれば、クリームベースの水層には、例えば少なくとも40〜45% w/wの多価アルコール、即ちプロピレングリコール、ブタン-1, 3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロール及びポリエチレングリコール、並

びにこれらの混合物のような2以上の水酸基を有するアルコールが含まれる。局所製剤は、皮膚若しくは他の感染部位を通して活性成分の吸収若しくは浸透を高める化合物を含有する。このような皮膚浸透を高めるものには、ジメチルスルホキシド及び関連類縁体が含まれる。

本発明に従ったエマルジョン製剤の油相は、一種の乳化剤（さもなくば乳剤(emulgent)として公知のもの）のみを含有していてもよいが、脂肪若しくは油又は脂肪と油の両方を有する少なくとも1種の乳化剤の混合物を含有していることが望ましい。好ましくは、親水性乳化剤は、安定化剤として作用する親油性乳化剤と共に含有される。これはまた、油及び脂肪の両方を含むことが好ましい。更に、安定化剤を含むか又は含まない乳化剤は、いわゆる乳化ワックスとなり、このワックスは、油及び／又は脂肪と共に、クリーム製剤の油相を形成するいわゆる乳化軟膏ベースとなる。

本発明の製剤の使用に適した乳剤及びエマルジョン安定剤にはツウィーン(Tween) 60、スパン(Span) 80、セトステアリアルアルコール、ミリスチルアルコール、グリセリルモノステアレート及びラウリル硫酸ナトリウムが含まれる。

薬学的なエマルジョン製剤で使用される適切なほとんどの油中において、活性化合物の安定性が低いので、製剤に対して適切な油若しくは脂肪は、所望の Cosmetick 特性を達成することを基準にして選択される。クリームは、好ましくはチューブ若しくは他の容器から漏れないような適切な粘度

を有するべたべたせず、変色せず、洗浄可能な製品であるべきである。ジ-イソアジベート、イソセチルステアレート、ココナツ脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、イソプロピルミリスチート、デシルオレエート、イソプロピルバルミテート又はクロダモール(Crodamol) CAPとして知られる分岐鎖エステルのブレンドのような直鎖若しくは分岐鎖の一又は二塩基性アルキルエステルが特に好ましい。この中で3つが好ましいエステルである。これらは、要求される性質に依存して単独で使用してもまた、組み合わせで使用してもよい。他のものとしては、白色軟質パラフィン及び／又は液体パラフィンのような高融点脂質又は他の鉱油を使用する。

眼に対する局所投与に適した製剤には、活性成分が適切な担体、特に水溶液に分散若しくは懸濁された点眼薬が含まれる。該成分は、0.5から20%、有利には0.5から10%、特に約1.5% w/wの濃度で、このような製剤に存在することが好ましい。

口中の局所投与に適した製剤には、香味剤（これは通常蔗糖及びアカシア(acacia)又はトラガガントゴムである）中に活性成分を含有するロゼンジ；ゼラチン及びグリセリン、又は蔗糖及びアカシアのような不活性材料に活性成分を含有するサブロー錠剤；及び適切な液体担体に活性成分を含有する口洗剤が含まれる。

直腸投与に対する製剤は、例えば、ココアバター若しくは

高脂肪アルコール（例えば硬質ワックス、ヨーロッパ薬局方）又はトリグリセリド及び飽和脂肪酸（例えば、ウイテップゾル(witepsol)）を含有する適切なベースでできた坐薬、又は活性成分が、水溶液若しくは油性溶液、水性懸濁液若しくは油性懸濁液、水中油形液体エマルジョン又は油中水形液体に存在する錠剤として提供される。

鼻腔投与に適した製剤であって、担体が固体であるものには、例えば20から500ミクロンの範囲の粒子サイズを有する目の粗い粉末が含まれる。これは、鼻から吸い込む方法、即ち鼻に密着させた容器から鼻を通して迅速に吸入することによって投与される。鼻内噴霧若しくは点鼻薬に適した担体が液体である製剤には、活性成分の水溶液若しくは油状溶液が含まれる。

吸入による投与に適した製剤には、種々のタイプの決められた量の加圧されたエアロゾル、噴霧器又は吸入器によって生成される微粒子ダスト又はミストが含まれる。

口を経る肺投与に対しては、粉末若しくは小滴の粒子サイズは、典型的には、気管支樹に到達することを保証するような0.5~10 μ m、好ましくは1~5 μ mの範囲である。鼻内投与に対しては、鼻腔に停留させるために10~500 μ mの範囲の粒子サイズが好ましい。

決められた量の吸入器は、典型的には液化された噴射剤に活性成分の懸濁若しくは溶液製剤を含有するエアロゾルディスペンサーで与圧される。使用中には、これらの装置は、決められた容積、典型的には10~150 μ lを放出するのに適

したバルブを通して、活性成分を含む微粒子スプレーとなるように該製剤を噴射する。適切な噴射剤には、プロパン及びブタン、一般に「CFS's」と呼ばれる幾つかのクロロフルオロカーボン化合物、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、又はこれらの混合物が含まれる。該製剤は更に、例えばエタノールのような共溶媒(co-solvent)、オレイン酸若しくはソルビタントリオレエートのような表面活性剤、抗酸化剤及び／又は適切な香味剤を含有する。

噴霧器は、細いベンチュリーオリフィスを通して、圧力ガス（典型的には空気若しくは酸素）を加圧することによって、又は超音波攪拌機によって、活性成分の溶液若しくは懸濁液をエアロゾル治療用ミストに変換する商業的に利用できる装置である。噴霧器に使用するのに適した製剤は、活性成分が液体担体中にあり、製剤の40% w/wまで、好ましくは20% w/w以下まで含有される。担体は、典型的には水又は希水性アルコール溶液であり、例えば塩化ナトリウムを添加することによって体液と等張にされることが好ましい。製剤が無菌で調製されない場合は、任意の添加剤には、例えばメチルヒドロキシベンゾエートのような防腐剤、抗酸化剤、香味剤、揮発性油、緩衝剤及び表面活性剤が含まれる。

ガス注入による投与に適した製剤には、ガス注入器によって送られるか、又は鼻で吸う方法で鼻腔内に取り込まれる細かく粉碎した粉末が含まれる。ガス注入器中では、該粉末は、典型的にはゼラチン若しくはプラスチックでできたカプセル

若しくはカートリッジ（これらは、その場で穴をあけるか開封される）に含有され、該粉末は吸入のための容器を通して吸い出される空気中に存在するか、さもなければ手動で操作されるポンプによって放出される。ガス注入器に使用される粉末は、単独であっても、また、活性成分、ラクトースのような適切な粉末希釈剤、及び任意に表面活性剤を含有する粉末混合物からなっているもよい。活性成分は典型的には製剤の0.1から100% w/wまで含有される。

吸入のための加压されたエアロゾル製剤は、各々の決められた投与量が0.05から5mgの本発明の化合物を含有するようにアレンジされることが好ましい。同様に、ガス注入のための粉末製剤は、各々の単位投与量に0.5から50mgを含有するようにアレンジされる。噴霧のための溶液若しくは懸濁液製剤は、1から1500mgの投与量を放出するようにアレンジされる。本発明に従った化合物又はこれらの製剤は、1日に一回若しくは数回このような装置で投与され、1回の投与量若しくは数回分の投与量、例えば3若しくは4回分が各々の機会に与えられる。

脳内投与に適した製剤は、当分野で公知の適切な担体を活性成分に加えて含有したベッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム (foams)、若しくはスプレー製剤として提供される。

非経口投与に適した製剤には、水性若しくは非水性の無菌注射溶液が含まれ、これには、抗酸化剤、バッファー、防腐剤及び予め予定された患者の血液と等張な製剤となる溶液；

並びに水性及び非水性無菌懸濁液であって懸濁剤及び濃化剤を含有するものが含まれる。この製剤は、例えば密封されたアンプル及びバイアルのような単位投与用 (unit-dose) 若しくは複数投与用 (multi-dose) 容器で提供され得、使用の直前に、例えば注射用の水のような無菌の液体担体の添加のみを必要とする凍結乾燥状態で貯蔵されうる。凍結のいない注射溶液及び懸濁液は、先述した種類の無菌の粉末、固形及び錠剤から調製されうる。

好ましい単位投与 (unit-dosage) 製剤は、先に示したような、活性成分の日用量若しくは副投与量 (sub-dose)、又はこれらの適切なフラクションを含有するものである。

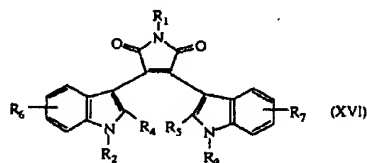
活性成分、特に上述したものに加えて、本発明の製剤は、問題の製剤のタイプに関連した当分野の通常の他の薬剤を含有しうる。例えば経口投与に適したものには、香味剤が含まれうる。

式 (I) の化合物又はこれらの塩、エステル若しくは生理学的に機能的な誘導体又は任意のこれらの溶媒和化合物は以下に概説する一般的な方法によって製造されうる。

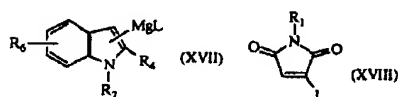
以下の説明において、記号 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^{13} 、 R^{14} 、 X 及び Y は特に記載しない限り、式 (I) でこれらに対して帰属された意味である。記号 $R^{10'}$ は R^{10} の別の値である。

式 (I) の化合物は、以下の工程を具備した方法によって調製されうる。

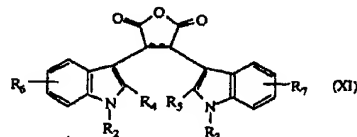
(A) 点線が結合を表さず、 R^{13} 及び R^{14} が一緒になってカルボニル基を形成する化合物を調製するためには、式 (XVI) の化合物を還元する。



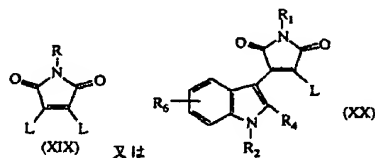
(B) 点線が結合を表さず、 R^{13} 及び R^{14} が一緒になってカルボニル基を形成する化合物を調製するためには、式 (XVII) の化合物を式 (XVIII) の化合物と反応する。



(C) R^{13} 及び R^{14} が一緒になってカルボニル基を形成する化合物を調製するためには、式 (XI) の化合物を、式 R^1NH_2 若しくは R^1NH_3X (但し X^1 は酸のアニオンを表す。) と反応する。



(D) 点線が結合を表し、 R^{13} 及び R^{14} が一緒になってカルボニル基を形成する化合物を調製するためには、上記式 (XVII) の化合物を式 (XIX) 若しくは (XX) の化合物と反応する。



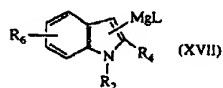
(E) X が H であり、 Y が OH である化合物を調製するためには、 R^{13} 及び R^{14} が一緒になってカルボニル基を形成する式 (I) の化合物を還元する。そして、必要な場合には該化合物を X 及び Y が両方とも H である化合物を形成するように変換する。

(F) XがHであり、Yが $-OR^{10}$ 若しくは $-SR^{10}$ である化合物を調整するためには、XがHであり、YがOH、 $-OR^{10}$ 若しくは SR^{10} である式(I)の化合物を化合物 $R^{10}OH$ 若しくは $R^{10}SH$ で処理し、その後、若しくはこれと同時に、1以上の以下の任意の置換を行う。

- (i) 式(I)の化合物が形成された場合、これを、適切な試薬及び/又は適切な条件下で処理することによって R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 が別の値である式(I)の化合物に変換する；
- (ii) 任意の残っている保護基を除去する；
- (iii) 式(I)の化合物が形成された場合、これを、その薬学的に許容しうる誘導体に変換する。
- (iv) 式(I)の薬学的に許容しうる誘導体が形成された場合、前記誘導体を式(I)の化合物、又はその他の誘導体に変換する。

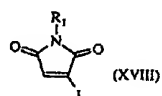
他の側面に従えば、本発明は式(IA)の化合物；又はその塩、エステル若しくは生理学的に機能的な誘導体又は任意のこれらの溶媒和化合物を、式(I)の化合物又はこれらの塩、エステル若しくは生理学的に機能的な誘導体又は任意のこれらの溶媒和化合物の調整に対して先に説明した方法に従って調整するための方法を提供する。

点線が二重結合を表さず、 R^{13} 及び R^{14} が一緒になってカルボニル基を形成する式(I)の化合物は、式(XVI)の



但し、Lはハロゲン（臭素、塩素、ヨウ素）のような脱離基である。

式(XVII)の化合物とを、



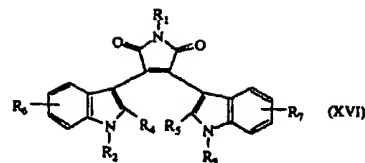
但し、Lは先に定義した脱離基である。

例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン若しくはこれらの組合せのような適切な溶媒中、25~140℃、好ましくは50~100℃で30分から4日間、好ましくは1時間~18時間反応することによっても調整される。

式(XVII)の化合物は、例えば, Bernner *et al.*, (Tetrahedron (1988) 44, 2887-2892) 及び Sarstedt *et al.*, (Heterocycles (1983) 20, 469-476), P. D. Davis *et al.*, (J. Med. Chem. (1992), 177-184) に開示されている方法に従って、当分野で公知の方法によって、対応するインドールとアルキル若しくはアリールマグネシウムハライドから調整される。

式(XVII)の化合物、例えばプロモレイミドは、Chem. Abstract 1961 55 093738B (Rend. accad.

化合物を、



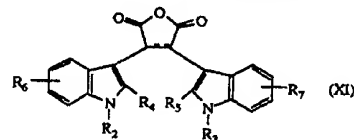
例えば、パラジウム、パラジウム/炭素若しくは白金のような適切な触媒の存在下、酢酸、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、若しくはエタノールのような適切な溶媒中において、好ましくは加圧(例えば50~300PSI)して水素と反応することによって、都合よく調整しうる。シクロヘキサジエン、蟻酸、及び蟻酸アンモニウムのような他の水素源を、水素の代わりに使用しうる。

他の方法としては、ジミド、又はリチウム、ナトリウム、カリウム、亜鉛アマルガム若しくは活性化された亜鉛のような還元剤が、エタノール、アンモニア若しくはこれらの組合せのような適切な溶媒中で、(XVI)を(I)に変換するのに使用される。他の方法としては、亜鉛アマルガム若しくは活性化された亜鉛が、好ましくは酸(例えばHCl)の存在下、適切な溶媒(例えばエタノール)中で(XVI)を(I)に変換するのに使用される。

点線が結合を表さない式(I)の化合物は、式(XVII)の化合物と、

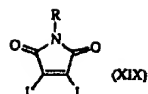
sci. fis.emat Ser 4 26, 149-53(1959)) に開示された方法に従って調整しうる。

式(XVI)の化合物は、式(XI)の化合物と、



式 R^1NH_2 のアミン(R^1 は先に定義したとおりである。)若しくは式 $R^1NH_3X^1$ (X^1 はハライド、カルボキシレート、カーボネート若しくはスルフェートのような酸のアニオンを表す。)とを、必要に応じて例えばテトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、酢酸若しくはトルエン、又はこれらの組合せのような適切な溶媒中で反応することによって、又は式(XI)の化合物とヘキサメチルジシラザン及びメタノールとを、テトラヒドロフラン若しくはジメチルホルムアミドのような適切な溶媒中で反応することによって調整される。

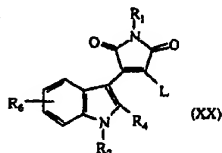
式(XVI)の化合物はまた、式(XVII)の化合物を式(XIX)の化合物と、適切な溶媒、例えばテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン又はこれらを組み合わせたもの中において、25~140℃(好ましくは、50~100℃)で30分以上4日まで(好ましくは1~18時間)反応することによっても都合よく調整される。



但し、Lはハロゲンのような脱離基である。

式 (XVII) の化合物は、Brenner *et al.*, *Tetrahedron* (1988) 44, 2887-2892 に開示された方法によって調製される。

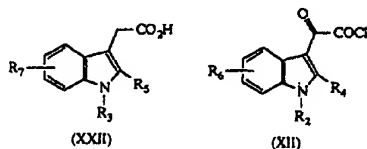
式 (XVI) の化合物はまた、式 (XX) の化合物と、



但し、Xはハロゲンのような脱離基である。

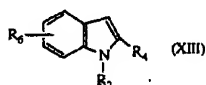
式 (XVI) の化合物とを、適切な溶媒、例えばテトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、ジエチルエーテル、又はこれらを組み合わせたもので反応することによっても調製される。

式 (XX) の化合物は、式 (XIX) の化合物と式 (XVII) の化合物とを、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、若しくはこれらの組合せのような適切な溶媒中で反応することによって調製される。



トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン若しくはピリジンのような塩基、及び必要に応じて適切な溶媒の存在下で反応することによって調製される。

式 (XII) の化合物は、式 (XIII) の化合物を、



塩化オキサリルと、必要に応じて適切な溶媒、例えばジクロロメタン若しくはテトラヒドロフラン中で反応することによって都合よく調製される。

式 (XXII) 及び (XIII) の化合物は、商業的に得ることができるか、又は当業者に周知の方法によって調製される。

他の方法として、式 (XI) の化合物は、J. Bergman and B. Pelcman, *Tetrahedron Letters* (1987) 28, 4441-4444 に示された方法によって調製される。

点線が二重結合を表す式 (I) の化合物は、欧州特許明細書 0 397 060 及び欧州特許明細書 0 328 026 に開示された方法と同様若しくは類似の方法で調製する。

式 (XIX) の化合物は、式 R^1NH_2 のアミンと式 (XXI) のマレイン酸無水物を反応することによって調製される。



但し、Lは先に定義したとおりである。

式 (XXI) の化合物は商業的に入手可能、又は当分野で周知の方法によって調製される。

X、YがH、OR¹⁰又はH、SR¹⁰である式 (I) の化合物は、アルコール $R^{10}OH$ 若しくはチオール $R^{10}SH$ をHCl 若しくはTFAのような酸の存在下で反応することによって、X、YがH、OH又はH、OR¹⁰若しくはH、SR¹⁰である式 (I) の化合物から調製される。

X、YがH、OHである式 (I) の化合物は、還元剤、例えば水素化アルミニウムリチウム、ナトリウムシアノボロハイドライドと反応することによって、R¹³及びR¹⁴が一緒になってカルボニル基を形成する式 (I) の化合物から調製することができる。

式 (XI) の化合物は、式 (XXII) のインドールと式 (XII) のインドールとを、

R¹、R²、R³が保護基である場合、これらは、当分野で公知の方法に従った本方法の何れの段階で導入若しくは除去されてもよいことが理解されるであろう (Theodora W. Greene and Peter G.M. Wuts in *Protecting Group in Organic Syntheses* (2nd Ed), 1991 Wiley and Sons)。インドールの置換の好ましい保護基は、tert-ブチルオキシカルボニル (BOC)、p-トルエンスルホニル (トシル)、ベンジル、ベンジルオキシメチル、メトキシ又はシリル (例えばtert-ブチルジメチルシリル、トリイソプロピルシリル) である。

R²及び/又はR³が水素でない場合のR²及びR³基の導入は、本方法の何れの段階でも行いうる。例えば、インドールの置換は、R²-L若しくはR³-L基 (但し、R²及びR³は、水素以外の先に定義したものであり、Lはハロゲン、スルホネートエステル (例えばトリフルオロメタンスルホネート) のような適切な脱離基である。) でアルキル化又はアシル化される。反応は、塩基 (例えばトリエチルアミン)、又は金属水素化物 (例えば水素化ナトリウム)、又はアルキルリチウム (例えばn-ブチルリチウム) の存在下、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシドのような適切な溶媒中で行われることが好ましい。

R⁶及び/又はR⁷が水素でない場合のR⁶及びR⁷の導入は、インドールの化学及び芳香族化学の分野で公知の方法に従って、何れの段階でも行いうる。例えば、ハロゲン原子は、N-ハロ琥珀酸イミドを用いて、又はハロゲンを用いること

によって都合よく導入されうる。ニトロ基は、例えば、硫酸の存在下、 KNO_3 若しくは HNO_3 を用いて導入しうる。アシル（例えばホルミル）又はスルホニル基は、例えば、それぞれChem. Ind. (1981) 338及びJ. Amer. Chem. Soc (1946) 68, 1272に開示された方法で導入されうる。

式(1)の化合物は、適切なエステル化剤、例えば酸ハライド若しくは酸無水物との反応でエステルに変換されうる。また塩基、例えば生理学的に許容しうる塩基として式(1)の化合物を単離したい場合は、該塩を、式(1)の化合物を遊離の塩基の形態で適切な酸と反応することによって形成することができる。この2種の反応剤は好ましくは等量使用され、反応は、アルコール（例えばエタノール）、エステル（例えば酢酸エチル）、又はエーテル（例えばテトラヒドロフラン）のような適切な溶媒中で行われうる。1種類の式(1)の化合物の塩は、標準的な方法を用いて他の塩に変換しうる。例えば所望の場合は、生理学的に許容し得ない酸を有する式(1)の化合物の塩を、生理学的に許容しうる酸を有する塩に変換する。エステル若しくは塩は、例えば加水分解によって親化合物に変換されうる。

以下の例は、例示のみを意図するものであり、何れの方法においても本発明の範囲を制限することを意図するものではない。この例で使用される「活性成分」の用語は、式(1)の化合物、又は式(1)の塩、エステル若しくは生理学的に機能的な誘導体又は任意のこれらの溶媒和化合物を意味する。

例2

3, 4-ジクロロ-2, 5-ジヒドロ-1-(2-ピリジルメチル)-1H-ピロロ-2, 5-ジオン(2)

M. p. = 55 ~ 56 °C

例3

3, 4-ジクロロ-2, 5-ジヒドロ-1-メチル-1H-ピロロ-2, 5-ジオン(3)

M. p. = 82 ~ 83 °C

元素分析: $\text{C}_5\text{H}_3\text{Cl}_2\text{NO}_2$

理論値 C, 33.36%, H, 1.68%, N, 7.78%

実測値 C, 33.04%, H, 1.65%, N, 7.62%

例4

3, 4-ジクロロ-2, 5-ジヒドロ-1-(シクロヘキシルメチル)-1H-ピロロ-2, 5-ジオン(4)

M. p. = 80 ~ 82 °C

元素分析: $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_2 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$

理論値 C, 50.04%, H, 5.00%, N, 5.31%

実測値 C, 49.90%, H, 5.08%, N, 5.35%

例5

3, 4-ジクロロ-2, 5-ジヒドロ-1-(4-ジメチルアミノフェニルメチル)-1H-ピロロ-2, 5-ジオン(5)

M. p. = 152 ~ 154 °C

元素分析: $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$

理論値 C, 52.17%, H, 4.01%, N, 9.36%

実験の部

以下の例1~5に示されるN-置換-3, 4-ジクロロマレイミドを調製するための一般方法

ジクロロマレイン酸無水物(20 g, 0.12 mol)の酢酸(60 ml)溶液にアミン(0.12 mol, 1等量、商業的に利用可能)を攪拌及び冷却(氷/水浴)しながら滴下した。次に、該混合物を30~480分(好ましくは90~180分)室温下に加熱した。冷却後、水(100 ml)を加え、得られた沈殿を濾別し、再結晶若しくはサブリミネーション(sublimation)によって精製した。イミドが沈殿しない場合は、EtOAcを加え、有機層を分離し、乾燥(Na_2SO_4)し、エバポレートした。残渣を、再度EtOAcに溶解し、重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、分離し、乾燥(Na_2SO_4)し、エバポレートした。残渣を結晶化、昇華、若しくはシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製した。

このようにして以下の化合物を調製した。

例1

3, 4-ジクロロ-2, 5-ジヒドロ-1-(3-トリフルオロメチルフェニルメチル)-1H-ピロロ-2, 5-ジオン(1)

M. p. = 82.5 ~ 83.5 °C

元素分析: $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{F}_3\text{NO}_2$

理論値 C, 44.47%, H, 1.87%, N, 4.32%

C, 44.36%, H, 1.82%, N, 4.44%

実測値 C, 52.02%, H, 4.02%, N, 9.27%

例6

3, 4-ジブromo-2, 5-ジヒドロ-1-(ベンジルオキシメチル)-1H-ピロロ-2, 5-ジオン(6)

2, 3-ジブromoマレイミド(2.0 g, 7.85 mmol)の乾燥アセトン(80 ml)溶液に炭酸カリウム(3.25 g)を0 °Cで加え、次いでベンジルオキシメチルクロリド(1.2 ml)を加えた。次いで、水(100 ml)及び酢酸エチル(150 ml)を加え、有機層を分離し、乾燥(Na_2SO_4)し、エバポレートし、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル、6:1)にかけた。適切な画分をエバポレートし、表題化合物(6)を得た。

元素分析: $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{Br}_2\text{NO}_3 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$

理論値 C, 38.07%, H, 2.50%, N, 3.70%

実測値 C, 38.05%, H, 2.39%, N, 3.57%

3, 4-ビス-(1H-インドール-3-イル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロロ-2, 5-ジオン及び3-クロロ-2, 5-ジヒドロ-4-(1H-インドール-3-イル)-1H-ピロロ-2, 5-ジオン調製するための一般方法

臭化エチルマグネシウム(57 mmol)のTHF(25 ml)溶液に、室温下でインドール(57 mmol)のベンゼン(35 ml)溶液を0 °Cで攪拌しながら40分かけて加えた。次にこの溶液を更に5~60分、又は必要に応じて50 °Cで1

0~200分攪拌した。次に、3, 4-ジクロロマレイミド誘導体 (14 mmol) のベンゼン若しくはベンゼン/THF (35 ml) 溶液を室温で攪拌しながら20~60分かけて滴下した。次に、この溶液を還流下に30分から4日 (通常60~480分) 加熱した。冷却後、混合物を20% w/v のクエン酸溶液若しくは塩化アンモニウム溶液でクエンチした (quenched)。酢酸エチルを加え、有機層を分離し、水で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、ヘパボレートした。次に、残渣を、適切な溶媒系 (例えばエーテル/ヘキサン、酢酸エチル/ヘキサン、ジクロロメタン) で溶出するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィにかけた。溶出される最初の着色物質は、3-クロロ-2, 5-ジヒドロ-4- (1H-インドール-3-イル)-1H-ピロロ-2, 5-ジオンであり、次に3, 4-ビス- (1H-インドール-3-イル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロロ-1, 5-ジオンであった。

このようにして以下の例が調製された。

例7

3, 4-ビス (1H-インドール-3-イル)-2, 5-ジヒドロ-1- (3-トリフルオロフェニルメチル)-1H-ピロロ-2, 5-ジオン (7)
M. p. = 233~234℃
元素分析: $\text{C}_{28}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$
理論値 C, 69.28%, H, 3.74%, N, 8.60%
実測値 C, 69.40%, H, 3.80%, N, 8.56%

3, 4-ビス (1H-インドール-3-イル)-2, 5-ジヒドロ-1- (4-ジメチルアミノフェニルメチル)-1H-ピロロ-2, 5-ジオン (11)
M. p. = 230~232℃
元素分析: $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$
理論値 C, 74.65%, H, 5.22%, N, 12.17%
実測値 C, 75.71%, H, 5.28%, N, 12.16%

例12

3, 4-ビス (7-メチル-1H-インドール-3-イル)-2, 5-ジヒドロ-1- (メチル)-1H-ピロロ-2, 5-ジオン (12)
M. p. > 320℃
元素分析: $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{H}_3\text{O}_2 \cdot 0.2 \text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$
理論値 C, 73.86%, H, 5.36%, N, 10.86%
実測値 C, 73.96%, H, 5.22%, N, 11.00%

例13

3, 4-ビス (1H-インドール-3-イル)-2, 5-ジヒドロ-1- (ベンジルオキシメチル)-1H-ピロロ-2, 5-ジオン (13)
例6から調製した。
M. p. = 219~221℃
元素分析: $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{H}_3\text{O}_3 \cdot 0.2 \text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$
理論値 H, 75.15%, H, 4.73%, N, 9.39%
実測値 C, 74.88%, H, 4.64%, N, 9.24%

例14

例8

3, 4-ビス (1H-2-メチルインドール-3-イル)-2, 5-ジヒドロ-1-フェニルメチル-1H-ピロロ-2, 5-ジオン (8)
M. p. = 279~280℃
元素分析: $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.14 \text{H}_2\text{O}$
理論値 C, 77.74%, H, 5.24%, N, 9.38%
実測値 C, 77.47%, H, 4.95%, N, 9.10%

例9

3, 4-ビス (1H-インドール-3-イル)-2, 5-ジヒドロ-1- (シクロヘキシルメチル)-1H-ピロロ-2, 5-ジオン (9)
M. p. = 240~242℃
元素分析: $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.33 \text{H}_2\text{O}$
理論値 C, 75.54%, H, 5.98%, N, 9.79%
実測値 C, 75.70%, H, 6.03%, N, 9.46%

例10

3, 4-ビス (1H-インドール-3-イル)-2, 5-ジヒドロ-1- (2-ピリジルメチル)-1H-ピロロ-2, 5-ジオン 塩酸塩 (10)
銅化合物をTHFに溶解し、予め塩酸ガスを飽和させたクロホルムを加え、塩を沈殿させ、濾過して単離することによって、塩酸塩を調製した。
M. p. 100℃以上で分解する。

例11

3, 4-ビス (5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-2, 5-ジヒドロ-1- (3-トリフルオロメチルフェニルメチル)-1H-ピロロ-2, 5-ジオン (14)
M. p. = 96~97℃
元素分析: $\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0.30 \text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \cdot 0.70 \text{H}_2\text{O}$
理論値 H, 64.11%, H, 4.45%, N, 7.19%
実測値 C, 64.17%, H, 4.18%, N, 6.91%

例15

3, 4-ビス (6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2, 5-ジヒドロ-1- (メチル)-1H-ピロロ-2, 5-ジオン (15)
M. p. = 274~276℃
元素分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.13 \text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$
理論値 C, 66.48%, H, 3.64%, N, 10.81%
実測値 C, 66.35%, H, 3.53%, N, 10.78%

例16

3, 4-ビス (4-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2, 5-ジヒドロ-1- (メチル)-1H-ピロロ-2, 5-ジオン (16)
M. p. > 300℃
元素分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.2 \text{H}_2\text{O}$
理論値 C, 66.22%, H, 3.55%, N, 11.03%
実測値 C, 66.13%, H, 3.47%, N, 10.80%

例17

3, 4-ビス-(1H-インドール-3-イル)-2, 5-ジヒドロ-1-メチル-1H-ピロロ-2, 5-ジオン(17)

M. p. = 272~277℃

文献: J. Med. Chem. (1922) 35, 177-184

3, 4-ビス-(1H-インドール-3-イル) マレイン酸無水物を調製するための一般法

3, 4-ビス(1H-インドール-3-イル)-2, 5-ジヒドロ-1-メチル-1H-ピロロ-2, 5-ジオンの10%水酸化カリウム水溶液及び共溶媒、好ましくはジオキサン若しくはメタノールの溶液を還流下に1~30時間加熱した。t l c (S i O₂) による追跡で出発物質が消失していたら、混合物を冷却し、酸性にした。生成物がこの段階で沈殿したら、これを濾過により分離し、必要に応じて結晶化した。別の方法としては、生成物を、例えば酢酸エチルで抽出し、次いで結晶化若しくはシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

以下の例はこのようにして調製された。

例18

3, 4-ビス-(1H-インドール-3-イル) マレイン酸無水物(18)

M. p. = 125~129℃

元素分析: C₂₀H₁₂N₂O₃ · 0. 75 H₂O

理論値 C, 70.27%, H, 3.98%, N, 8.22%

塩水溶液を用いる。) の間に分配し、有機層を分離した。更に洗浄した後、有機層を乾燥(MgSO₄) し、エバポレートした。次に、生成物は再結晶するか、又はシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製する。以下の例(20及び21)は、このようにして調製された。

例21

3, 4-ビス(7-メチル-1H-インドール-3-イル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロロ-2, 5-ジオン(21)

M. p. > 300℃

元素分析: C₂₂H₁₇N₃O₂ · 0. 1 CH₃CO₂C₂H₅

理論値 C, 73.87%, H, 4.93%, N, 11.54%

実測値 C, 73.94%, H, 5.01%, N, 11.42%

例22

3, 4-ビス(4-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロロ-2, 5-ジオン(22)

M. p. = 300~302℃

元素分析: C₂₀H₁₁F₂N₃O₂ · 0. 26 H₂O

理論値 C, 65.28%, H, 3.16%, N, 11.42%

実測値 C, 65.20%, H, 3.08%, N, 11.44%

3, 4-ビス-(1H-インドール-3-イル) マレイン酸無水物から1-置換-2, 5-ジヒドロ-3, 4-ビス-(1H-インドール-3-イル)-1H-ピロロ-2, 5-ジオンを調製するための一般法

実測値 C, 70.43%, H, 4.17%, N, 8.20%

例19

3, 4-ビス-(7-メチル-1H-インドール-3-イル)-マレイン酸無水物(19)

M. p. = 310℃

元素分析: C₂₂H₁₆N₂O₃ · 0. 2 CH₃CO₂C₂H₅ · 0. 3 H₂O

理論値 C, 72.18%, H, 4.84%, N, 7.38%

実測値 C, 72.00%, H, 4.71%, N, 7.41%

例20

3, 4-ビス-(4-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-マレイン酸無水物(20)

M. p. = 161~162℃

元素分析: C₂₀H₁₀F₂N₂O₃ · H₂O

理論値 C, 62.74%, H, 3.18%, N, 7.32%

実測値 C, 62.95%, H, 3.24%, N, 7.08%

3, 4-ビス(1H-インドール-3-イル) マレイン酸無水物から1-置換-3, 4-ビス-(1H-インドール-3-イル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロロ-2, 5-ジオンを調製するための一般法

3, 4-ビス-(1H-インドール-3-イル) マレイン酸無水物及び過剰の酢酸アンモニウム(典型的には10~250当量)の混合物を、反応が完結するまで(典型的には15~240分)140℃に加熱した。次に混合物を冷却し、酢酸エチル及び水(飽和食塩水、HCl水溶液、又は重炭酸

3, 4-ビス-(1H-インドール-3-イル)-マレイン酸無水物の、酢酸、テトラヒドロフラン、トルエン、ジメチルホルムアミド(又はこれらを組み合わせたもの)のような適切な溶媒の溶液を過剰のアミン(2~10当量)若しくは過剰のアミン塩及び適切な塩基(例えばエチルイソプロピルアミン、炭酸カルシウム)と混合し、t l c でほとんどの無水物が消費されることを確認するまで70~150℃に加熱した。次に溶媒を必要に応じて減圧下にエバポレートし、残渣を有機溶媒(例えば酢酸エチル)と水溶液(例えばHCl、酢酸)若しくは塩基水溶液(例えば重炭酸ナトリウム溶液)の間に分配し、有機層を分離し、乾燥(MgSO₄)し、エバポレートした。別の方法としては、水溶液、若しくは塩基を添加することによって反応混合物を必要に応じて直接に分配し、有機層を分離し、乾燥(MgSO₄)し、エバポレートした。生成物は、結晶化又はシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーで精製される。

以下の例(23~24)はこのようにして調製された。

例23

3-[1-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-3-イル]-4-(1H-インドール-3-イル)-2, 5-ジヒドロ-1-(3-トリフルオロメチルフェニルメチル)-1H-ピロロ-2, 5-ジオン(23)

例26から調製した。生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル、(1:1))で精製し、四塩化炭素で粉末化し、生成物(23)を暗赤色の発泡

体として得た。

M. p. = 95°C

元素分析: $C_{31}H_{24}F_3N_3O_3 \cdot 0.2CCl_4$

理論値 C, 65.25%, H, 4.18%, N, 7.32%

実測値 C, 65.17%, H, 4.22%, N, 7.26%

例 2.4

3-(1-(3-アセトキシプロピル)-1H-インドール-3-イル)-4-(1H-インドール-3-イル)-2,5-ジヒドロ-1-(3-トリフルオロメチルフェニルメチル)-1H-ピロロ-2,5-ジオン (24)

例 2.6 から調製した。反応混合物を酢酸で酸性にし、次いでアセチル化が完了 (t.l.c) したとき、混合物を酢酸エチルと水を用いて分配し、有機層を分離した。水で洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$) し、エバポレートした。生成物 (24) をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル, (2:1)) を用いて精製した。

M. p. = 80°C

元素分析: $C_{33}H_{26}F_3N_3O_4 \cdot 0.25H_2O$

理論値 C, 67.18%, H, 4.50%, N, 7.12%

実測値 C, 67.39%, H, 4.45%, N, 6.83%

3,4-ビス(1-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-3-イル)-マレイン酸無水物 (25) 及び 3-[(1-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-インドール-3-イル)]-4-(1H-インドール-3-イル)-マ

理論値 C, 67.53%, H, 5.63%, N, 6.06%

実測値 C, 67.59%, H, 5.47%, N, 5.97%

例 2.7

3-[(1-(3-メトキシプロピル)-1H-インドール-3-イル)]-4-(1H-インドール-3-イル)-1-(3-トリフルオロメチルフェニルメチル)-1H-ピロロ-2,5-ジオン (27) の製造

トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (52μl, 0.31mmol) の乾燥ジクロロメタン (10ml) の溶液へ、0°C 窒素下において、23 (114mg, 0.21mmol) 及び 2,6-ルチジン (4.9μl, 0.42mmol) の乾燥ジクロロメタン (7ml) 混合物を攪拌しながら加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、乾固し、残渣を 0°C で、メタノール (15ml) に溶解した。ナトリウムメトキシド (35mg) のメタノール (2ml) 溶液を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。次に、この混合物を乾固し、 $CH_2Cl_2/EtOAc$ (19:1)、次いで (4:1) を用い、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製した。これにより生成物 (27) が暗赤色の固体として得られた。

M. p. = 80~85°C

元素分析: $C_{32}H_{26}F_3N_3O_3$

理論値 C, 68.94%, H, 4.67%, N, 7.54%

実測値 C, 68.72%, H, 4.78%, N, 7.49%

マレイン酸無水物 (26) の調製

1.7 (5.11g, 15mmol) の乾燥 DMF (45ml) の溶液へ窒素下、0°C で水素化ナトリウム (60% 鉱油分散物, 660mg, 165mmol) を加え、混合物を 30 分室温で攪拌した。この混合物を -10°C に冷却し、3-クロロプロピルアセテート (2.05g, 15mmol) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで乾燥するまでエバポレートし、酢酸ニアルに取った。水和処理水で洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$) した後、溶媒をエバポレートし、残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル (1:1)) にかけた。着色した画分を集め、エバポレートし、10% KOH 溶液 (40ml) とジオキサン (20ml) の混合物に溶解した。この混合物を 15 時間還流下に加熱し、冷却し、濃塩酸で酸性にした。次に、この混合物を酢酸エチルで 3 回抽出し、水で洗浄し、乾燥し ($MgSO_4$)、エバポレートした。ヘキサン/酢酸エチル (1:3) で溶出するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで 2.6 が第一の溶出成分として得られた。

M. p. = 100°C (分解)

元素分析: $C_{23}H_{18}N_2O_4 \cdot 0.66H_2O$

理論値 C, 69.37%, H, 4.86%, N, 7.04%

実測値 C, 69.20%, H, 4.65%, N, 6.85%

第二の溶出成分物は 2.5 であった。

M. p. = 128~130°C

元素分析: $C_{26}H_{24}N_2O_5 \cdot 1H_2O$

例 2.8

3,4-ビス(2-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-フェニルメチル琥珀酸イミド (28) の製造

HCl (6N, 1.5ml) を含有する、8 (250mg, 0.56mmol) のエタノール (30ml) 溶液に、亜鉛アマルガムを加え、この混合物を還流下に 35 分加熱した。冷却した後、水 (20ml) 及び酢酸エチル (40ml) を加え、混合物をコットンウールの詰め物を通して濾過した。飽和 NH_4Cl 溶液 (5ml) を加え、有機層を分離し、10% $NaHCO_3$ 溶液で洗浄した。乾燥 (Na_2SO_4) した後、有機層をエバポレートし、ヘキサン/酢酸エチル (1:1) を溶出液として、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにかけた。生成物 (28) を、白色の固体としてカラムの画分から結晶化した。

M. p. = 214~215°C

元素分析: $C_{29}H_{25}N_3O_2 \cdot H_2O$

理論値 C, 74.82%, H, 5.85%, N, 9.03%

実測値 C, 74.69%, H, 5.62%, N, 8.68%

3,4-ビス(1-シクロヘキシルメチル-1H-インドール-3-イル)-2,5-ジヒドロ-1-メチル-1H-ピロロ-2,5-ジオン (29) 及び 3-(1-シクロヘキシルメチル-1H-インドール-3-イル)-4-(1H-インドール-3-イル)-2,5-ジヒドロ-1-メチル-1H-ピロロ-2,5-ジオン (30) の製造

17 (3.41 g, 10 mmol) の乾燥 DMF (30 ml) 溶液へ、0℃、窒素下において水素化ナトリウム (440 mg, 11 mmol, 60% 鉱油分散物) を加えた。この混合物を室温で30分攪拌し、-10℃に冷却し、臭化シクロヘキシルメチル (1.77 g, 10 mmol) を加え、この混合物を室温で20時間攪拌した。次いで、混合物を乾固し、酢酸エチルに取り、飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、エバポレートした。残渣を、ヘキサン/酢酸エチル (5:2) を溶出液としてフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにかけ、29を最初に溶出する赤色生成物として得た。

M. p. = 238~241℃

元素分析: $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.1 \text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$

理論値 C, 78.41%, H, 7.35%, N, 7.75%

実測値 C, 78.32%, H, 7.57%, N, 7.62%

二番目に溶出される赤色生成物は30であった。

M. p. = 198~201℃

元素分析: $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{H}_3\text{O}_2 \cdot 0.25 \text{H}_2\text{O}$

理論値 C, 76.10%, H, 6.23%, N, 9.51%

実測値 C, 76.19%, H, 6.35%, N, 9.32%

3, 4-ビス (1- (3-フェノキシフェニルメチル) -1H-インドール-3-イル) -2, 5-ジヒドロ-1-メチル-1H-ピロロ-2, 5-ジオン (31) 及び3- (1H-インドール-3-イル) -4- [1- (3-フェノキシフェニルメチル) -1H-インドール-3-イル] -2, 5-

ジヒドロ-1-メチル-1H-ピロロ-2, 5-ジオン (32) の製造

これらの化合物を、臭化シクロヘキシルメチルを塩化3-フェノキシベンジルに置き換え、反応時間を70にして、例28及び29と同様に製造した。

最初に溶出される着色した化合物を集め、四塩化炭素で粉末化し、オレンジ色の半固体物として31を得た。

M. p. 55℃で溶になった。

元素分析: $\text{C}_{47}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0.3 \text{CCl}_4$

理論値 C, 75.56%, H, 4.66%, N, 5.50%

実測値 C, 75.75%, H, 4.63%, N, 5.54%

二番目に溶出される着色した化合物を集め、四塩化炭素で粉末化し、赤色の半固体物として32を得た。

M. p. 100℃で溶になった。

元素分析: $\text{C}_{34}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.4 \text{CCl}_4$

理論値 C, 70.61%, H, 4.28%, N, 7.18%

実測値 C, 70.72%, H, 4.32%, N, 7.08%

例

以下の例は、本発明に従った薬学的製剤を例示するものである。ここで活性成分は本発明に従った薬学的に許容しうる化合物である。

例33

錠剤

成分をボビドン溶液を用いて湿った顆粒にし、次いでステアリン酸マグネシウムを加え、圧縮することによって以下の製剤A、B及びCを調製した。

製剤A

	mg/77'レット	mg/77'レット
(a) 活性成分	250	250
(b) ラクトースP. B.	210	26
(c) ボビドンP. B.	15	9
(d) ナトリウムスターチグリコレート	20	12
(e) ステアリン酸マグネシウム	5	3
	500	300

製剤B

	mg/77'レット	mg/77'レット
(a) 活性成分	250	250
(b) ラクトース	150	-
(c) アビセルpH101 (Avicel pH 101)	60	26
(d) ボビドンP. B.	15	9
(e) ナトリウムスターチグリコレート	20	12
(f) ステアリン酸マグネシウム	5	3
	500	300

製剤C

	mg/77'レット
活性成分	100
ラクトース	200
澱粉	50
ボビドン	5
ステアリン酸マグネシウム	4
	359

以下の製剤D及びEを、混合した成分を直接に圧縮することによって調製した。

製剤D

	mg/77'レット
活性成分	250
予めゼラチン化させた澱粉NF15	150
	400

製剤E

	mg/77'レット
活性成分	250
ラクトース	150
アビセル	100
	500

製剤F (放出を制御した製剤)

以下の成分をボビドンの溶液を用いて湿った顆粒にし、次

特表平7-504673 (24)

いでステアリン酸マグネシウムを加え、圧縮することによって本製剤を調製した。

	mg/粒
(a) 活性成分	500
(b) ヒドロキシプロピルメチルセルロース (メトセル K M 4 プレミアム (Methocel NK4 Premium))	112
(c) ラクトース P. B.	59
(d) ポビドン B. P. C.	28
(e) ステアリン酸マグネシウム	7
	700

薬剤の放出は約6～8時間に渡って起こり、12時間後に終了した。

例34

カプセル製剤

製剤A

上記例3において製剤Dの成分を混合し、2部分(two-part)の硬質ゼラチンカプセルに結めることによって、カプセル製剤を調製した。

製剤B

	mg/粒
(a) 活性成分	250
(b) ラクトース P. B.	143

出が制御されたカプセル製剤を調製した。次に乾燥したベレットを放出制御膜(d)でコートし、2部分(two-part)の硬質ゼラチンカプセルに結めた。

	mg/粒
(a) 活性成分	250
(b) 微結晶性セルロース	125
(c) ラクトース B. P.	125
(d) エチルセルロース	13
	513

例35

注射製剤

製剤A

活性成分 0.200 g
塩酸溶液、0.1M q.s. pH4.0から7.0まで
水酸化ナトリウム溶液、0.1M q.s. pH4.0から7.0まで
無菌水 q.s. 10mlまで
活性成分を大部分の水(35℃～40℃)に溶解し、pHを、塩酸若しくは水酸化ナトリウムを適切に用いて4.0と7.0の間に調製した。次にこのバッチを水を用いて所定の容積(volume)にし、無菌のミクロポアフィルターを通して10mlの無菌の琥珀色のガラスバイアルに濾過し、無菌の栓で密封し、オーバーシール(overseals)した。

製剤B

活性成分	0.125 g
------	---------

(c) ナトリウムステアチグリコールレート	25
(d) ステアリン酸マグネシウム	2
	420

カプセルを、上記成分を混合し、2部分(two-part)の硬質ゼラチンカプセルに結めることによって調製した。

製剤C

	mg/粒
(a) 活性成分	250
(b) マクロゴール(Macrogol) 4000BP	350
	600

マクロゴール4000BPを融解し、融解液に活性成分を分散し、融解物を2部分(two-part)の硬質ゼラチンカプセルに結めることによってカプセルを調製した。

製剤D

	mg/粒
活性成分	250
レシチン	100
アラキスオイル(Arachis Oil)	100
	450

レシチン及びアラキスオイルに活性成分を分散し、該分散物を軟質で弾力性のあるゼラチンカプセルに結めることによって、カプセルを調製した。

製剤E(放出を制御したカプセル)

成分(a)、(b)及び(c)を押出機を用いて押し出し、この押し出し物を球状にし、乾燥することによって、以下の放

無菌、バイロジェンフリー

pH7のホスフェートバッファー q.s. 25mlまで

例36

筋肉内注射

活性成分	0.20 g
ベンジルアルコール	0.10 g
グリコフロール(glycofurol) 75	1.45 g
注射用の水	q.s. 3.00mlまで

活性成分をグリコフロールに溶解した。次にベンジルアルコールを加え溶解し、水を3mlまで加えた。次に、この混合物を無菌のミクロポアフィルターを通して濾過し、3mlの無菌の琥珀色のガラスバイアルに密封した。

例37

シロップ

活性成分	0.25 g
ソルビトール溶液	0.10 g
グリセロール	2.00 g
安息香酸ナトリウム	0.005 g
香料、ピーチ17.42.3169	0.0125ml
純水	q.s. 5.00mlまで

活性成分をグリセロールと大部分の純水の混合物に溶解した。次に、安息香酸ナトリウムの水溶液をこの溶液に加え、

更にソルビトール溶液を加え、最後に香料料を加えた。この容積を純水で補い、よく混合した。

例3.8

坐薬

活性成分	重量
高脂 (Hard Fat) BP	250
(Witepsol H15 - Dynamit Nobel)	1770
	2020

5分の1のWitepsol H15をスチームジャケットパン中において、最大45℃で融解した。活性成分を200μmのふるいを通してふるいかけ、これを、分散が均質になるまでカッティングヘッドを取り付けたシルバースン (silverson) を用いて混合しながら融解したベースに加えた。混合物を45℃に維持し、残りのWitepsol H15を懸濁物に加え、均一な混合物になるように攪拌した。均質な懸濁物を250μmのステンレススチール製スクリーンを通し、連続的に攪拌しながら、40℃に冷却した。38℃から40℃の温度で、2.0gの混合物を適切な2mlのプラスチックモールドに詰め、坐薬を室温にまで冷却した。

例3.9

ベッサリー

ベッサリー

認できるようにするために0.25%のクリスタルバイオレットで染色した。多核化巨細胞 (giant cell) (ブラック) の夫々の焦点をこの染色過程を用いてはっきりさせた。ID₅₀値を阻害剤の濃度に対するブラックの減少のパーセントをプロットして求めた。

(b) HSVアッセイ

ヘルペシスプレックスウイルスタイプ1 (HSV1) 及び2 (HSV2) を複数ウェルトレイ中のベロー細胞 (Vero cell) の単層でアッセイした。使用したウイルス系は、HSV-1及びHSV-2に対してそれぞれSC16及び186であった。化合物の活性は、ブラックの減少アッセイで決定された。この方法では、細胞単層を、適切なHSVの懸濁液で感染させ、次いで、培養物全体にウイルスが広がらないようにするために栄養分を運ぶカルボキシメチルセルロースを塗った。一連の公知のモル濃度の化合物は、栄養分を運ぶカルボキシメチルセルロース被布物 (overlay) に含まれる。それぞれの濃度でのブラック数は、対照に関するパーセンテージとして表され、投与量応答曲線が描かれた。

(c) CMVアッセイ

ヒトサイトメガロウイルス (HCMV) を、複数ウェルトレイ中の各々のMRC5細胞 (ヒト胚芽細胞) の単層でアッセイした。標準のCMV系AD169を使用した。化合物の活性は、ブラックの減少アッセイで決定した。この方法では、

活性成分	250
無水デキストロース	380
ポテトスターチ	363
ステアリン酸マグネシウム	7
	1000

上記成分を直接に混合し、得られた混合物を直接に圧縮することによってベッサリーを調製した。

例4.0

抗ウイルス試験

(a) 抗ウイルス性化合物に対するHIVの感受性を評価するためのHela-CD4⁺細胞のアッセイ

Larder, B.A., Chesebro, B. & Richman, D.D. Antimicrob. Agents Chemother. 1990 34, 436-441
に開示されたHT4-6C細胞単層の感染によって決定された。手短かに言えば、細胞を、ウェル当たり5×10⁴細胞数で24-ウェルの複数ウェルに接種し、増殖培地 (DMEM 10) 中、37℃で一夜インキュベートした。単層を、5%胎仔ウシ血清と抗体 (DMEM 5) を含有する0.2mlのDMEM中において100~200pfuの無細胞ウイルスで感染させ、37℃で1時間インキュベートし、ウイルスを吸着させた。この時以後、0.8mlのDMEM 5 (抑制剤を加え、又は加えずに) を夫々のウェルに加え、培養物を37℃で2~3日インキュベートした。単層を、PBS中で10%ホルムアルデヒド溶液で固定し、ウイルスのブラックを視

細胞単層をHCMVの懸濁液で感染させ、次いで、培養物全体にウイルスが広がらないようにするために栄養分を運ぶカルボキシメチルセルロースを塗った。一連の公知のモル濃度の化合物は、栄養分を運ぶカルボキシメチルセルロース被布物 (overlay) に含まれる。薬剤のそれぞれの濃度でのブラック数は、対照に関するパーセンテージとして表され、投与量応答曲線が描かれた。

	CMV IC ₅₀ μM	細胞毒性 CCID ₅₀ μM
3,4-ビス(1H-インドール-3-イル)-2,5-ジヒドロ-1-(4-ジメチルアミノフェニル)-1H-ピロ-2,5-ジイン	4	>500
3,4-ビス(2-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-フェニル-1H-ピロ-2,5-ジイン	8.5	>272

(d) VZVアッセイ

水痘-帯状疱疹ウイルス (VZV) をMRC-5細胞の単層でアッセイした。MRC-5細胞は、ヒト胚芽細胞組織から誘導される。ブラックの減少のアッセイが使用され、このアッセイでは、ウイルスストックの懸濁液を、複数ウェルトレイの単層に感染させるために使用した。公知のモル濃度の試験下では、所定の濃度範囲の化合物をウェルに添加した。各々の濃度でのブラック数は、対照に関するパーセンテージとして表され、投与量応答曲線が描かれた。これらの曲線から、夫々の薬剤の50%阻害濃度を決定した。

特表,平7-504673 (26)

國際調查報告

21 DICE MONTH COMPANIED TO BE RELEASED		INFORMATION FROM THE SOURCE		PCT/GB 93/00570	
Category 1		Category 2		Category 3	
Category 1		Category 2		Category 3	
Category 1		Category 2		Category 3	
Y	FERS LETT. vol. 292, no. 1-2, pages 31 - 33 'Effects of Protein Kinase C Inhibitors on Viral Entry and Infectivity' see the whole document				1-17
Y	EP, A, 0 384 349 (HOFFMANN-LA ROCHE) 29 August 1990 see claims 18-21				1-17
Y	EP, A, 0 470 480 (HOFFMANN-LA ROCHE) 12 February 1992 see claims 1,10,12,13				1-17
T	J.MED.CHEM. vol. 35, 1992, pages 177 - 84 'Inhibitors of Protein Kinase C. 1. 2,3-Bisarylmaleimides' see page 180; table IV				1-17
A	GLICHEN, RIOPHYS. RES. COMMUN. vol. 171, no. 1, 1990, pages 148 - 154 'K252a is a Potent and Selective Inhibitor of Phosphorylase Kinase' see page 149; figure 1				1-17

—26—

GB 5300570
SA 71783

This report gives the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The numbers are as assigned in the European Patent Office (EPO) file.
The European Patent Office is not responsible for the accuracy of the information. 11/04/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family members	Publication date
EP-A-0397060	14-11-90	DE-A- 3914764 DE-A- 3942991 AU-B- 634541 AU-A- 5466690 CA-A- 2015996 JP-A- 2306974	06-11-90 04-07-91 25-02-93 06-11-90 05-11-90 20-12-90
EP-A-0328026	16-08-89	AU-A- 2955889 JP-A- 1233281 US-A- 4875614	10-08-89 19-09-89 15-10-91
DE-A-3914764	08-11-90	AU-B- 634541 AU-A- 5466690 CA-A- 2015996 EP-A- 0397060 JP-A- 2306974	25-02-93 06-11-90 05-11-90 14-11-90 20-12-90
EP-A-0384149	29-08-90	AU-B- 613051 AU-A- 5003390	21-01-93 30-08-90
EP-A-0470490	12-02-92	AU-A- 8167291 JP-A- 4230686	13-02-92 18-09-92

For more details about this patent, see Official Journal of the European Patent Office, No. 14/92

フロントページの続き

(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, SN, TD, TG), AU, BB, BG, BR, CA, CZ, FI, HU, JP, KP, KR, LK, MG, MN, MW, N O, NZ, PL, RO, RU, SD, SK, UA, US

(72) 発明者 コッケリル、ジョージ・スチュアート
イギリス国、ビーアール3・3ビーエス、
ケント、ベッケンハム、ラングレイ・コート
(番地なし)

(72) 発明者 リトラー、エドワード
イギリス国、ビーアール3・3ビーエス、
ケント、ベッケンハム、ラングレイ・コート
(番地なし)